

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON

U. E. R. DE MEDECINE GRANGE BLANCHE

Année 1976 - N. **485**

ASSOCIATION CANCER THYROIDIEN

ET

HYPERTHYROIDIE

A propos d'une observation personnelle

Thèse

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le 10 novembre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel NIVET

né le 20 avril 1949

à Chartres (Eure et Loir)

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553602_0021

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD — LYON

U. E. R. DE MEDECINE GRANGE BLANCHE

Année 1976 - N. **485**

ASSOCIATION CANCER THYROIDIEN

ET

HYPERTHYROIDIE

A propos d'une observation personnelle

Thèse

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le 10 novembre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel NIVET

né le 20 avril 1949

à Chartres (Eure et Loir)

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANDE-BLANCHE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. PONCET

Troisième Vice-Président : M. BONNET

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur : M. le Docteur B. SALLE (M.C.A.)

ALEXIS-CARREL : Directeur : M. le Professeur C. GIROD

SUD-OUEST : Directeur : M. le Professeur J. ROBERT

LYON NORD : Directeur : M. le Professeur J.P. GARIN

Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. le Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE : Président du Conseil
d'U.E.R. : M. le
Professeur R. GUILLET
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. le Professeur H. BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : M. le Professeur R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. le Professeur BRUN J.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M.R. FONTANGES (M.C.A.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°1 : Directeur M. le Professeur
B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°2 : Directeur : M. J. GALLET
(Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. le Professeur J. H. BIGAY

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. le Professeur A. SARAZIN

MECANIQUE : Directeur : M. le Professeur J. MATHIEU

Composition du Jury :

Président du Jury : M. le Professeur J. PASQUIER

Juges : - M. le Professeur Agrégé J.L. VAUZELLE
- M. le Professeur Agrégé B. SAVOYE
- M. le Professeur Agrégé F. BERTHEZENE

A ma femme

Avec toute ma tendresse.

A ma fille

Je la remercie de sa patience.

A mon fils

Je le remercie de son silence.

A mes parents

En témoignage de ma gratitude et de mon affection.

A mes Beaux Parents

A toute ma famille

A tous mes amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean PASQUIER

Il a bien voulu nous accueillir dans son service où nous avons bénéficié de son enseignement de haute qualité.

Son grand sens pédagogique, l'étendue de ses connaissances, et ses grandes qualités d'humanisme en font un maître attachant.

Il nous a confié ce travail et nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Nous le remercions de sa bienveillance à notre égard et lui exprimons notre reconnaissance et notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé J.L. VAUZELLE

Il nous a aidé de ses conseils, nous l'en remercions.

Il nous fait l'honneur de bien vouloir nous juger, qu'il nous soit permis de lui témoigner notre gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé B. SAVOYE

Il a accepté de siéger dans notre jury. Nous en sommes honorés et l'assurons de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé F. BERTHEZENE

Il nous a réservé le plus aimable accueil et une bienveillante attention.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

Au Docteur H. ROUSSET

Il s'est intéressé activement à notre travail et nous a utilement conseillé tout au long de son élaboration.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre attachement.

A tous ceux qui nous ont aidés dans la réalisation de ce travail, nous les remercions.

A nos Maîtres de la Faculté de LYON.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur MARTIN-SIBILLE

Commandant l'Ecole du Service de Santé des Armées
de LYON.

ASSOCIATION CANCER THYROÏDIEN ET HYPERTHYROIDIE

INTRODUCTION

CHAPITRE I

Présentation d'une observation personnelle

CHAPITRE II

La fréquence de l'association hyperthyroïdie - cancer thyroïdien

- I - Notions de fréquence de l'hyperthyroïdie
- II - Notions de fréquence du cancer thyroïdien
- III - Fréquence de l'association hyperthyroïdie - cancer thyroïdien
 - A - Etude de la fréquence de l'association hyperthyroïdie - cancer thyroïdien dans la littérature
 - 1 - Etude de l'incidence de l'hyperthyroïdie dans le cadre du cancer thyroïdien
 - 2 - Etude de l'incidence du cancer thyroïdien dans le cadre de l'hyperthyroïdie
 - 3 - Fréquence de l'association hyperthyroïdie - cancer thyroïdien, en fonction du type histologique du cancer
 - B - Conclusions

CHAPITRE III

Les différents aspects de l'association hyperthyroïdie - cancer thyroïdien primitif

- I - Association maladie de Basedow et cancer thyroïdien
 - A - Les observations de la littérature

B - Les types anatomocliniques

- 1 - Hyperthyroïdie basedowienne avec nodule froid à la cartographie ce nodule étant ou non cliniquement palpable
- 2 - Hyperthyroïdie basedowienne avec nodule froid à la cartographie, ce nodule évoquant cliniquement le cancer
- 3 - Hyperthyroïdie basedowienne sans aucune suspicion clinique ni scintigraphique de cancer associé et découverte purement histologique du cancer.

C - Interprétation générale

D - Discussion

- 1 - La notion d'hyperthyroïdie paranéoplasique
- 2 - L'hyperthyroïdie et le cancer thyroïdien seraient deux manifestations distinctes d'un même mécanisme : l'hyperstimulation thyroïdienne

II - Adénome toxique et cancer thyroïdien

A - Sélection et exposé des observations de la littérature

- 1 - Critères de sélection
- 2 - Les observations de la littérature

B - Aspects scintigraphiques et topographiques

- 1 - Les aspects scintigraphiques
- 2 - Les aspects topographiques

C - Interprétation générale

D - Discussion

- 1 - Le cancer et l'adénome sont lésions distinctes
- 2 - Le cancer est situé au sein de l'adénome

III - Association cancer thyroïdien et goître multinodulaire

IV - Les métastases hyperfonctionnelles d'un cancer thyroïdien

CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

=====

L'association hyperthyroïdie-cancer thyroïdien, si elle reste rare, a néanmoins fait l'objet, depuis la fin du siècle dernier, d'un nombre relativement important d'observations.

Nous avons tout d'abord cherché à établir la fréquence de cette association à l'aide des diverses séries statistiques s'y rapportant, et, en particulier, des plus récentes.

Le but essentiel de notre travail a été, à partir d'un cas personnel, de reprendre les publications de la littérature concernant l'association hyperthyroïde et cancer thyroïdien, de les classer en quatre grandes catégories selon les caractères de l'hyperthyroïdie et du cancer, et en types anatomocliniques en fonction essentiellement de l'aspect clinique, scintigraphique et histologique de ces deux affections thyroïdiennes, c'est-à-dire des circonstances ayant permis de porter le diagnostic de cancer thyroïdien associé à une hyperthyroïdie.

Nous avons ensuite rapporté dans chacune des classes ainsi individualisées les différentes hypothèses étiopathogéniques et physiopathologiques émises à propos de l'association hyperthyroïdie cancer thyroïdien.

C H A P I T R E I
=====

PRESENTATION D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE

O B S E R V A T I O N

=====

Madame B ... Andrée, âgée de 29 ans, est hospitalisée le 15 décembre 1975, à l'hôpital des Charpennes, dans le service du professeur J. PASQUIER, pour un tableau d'hyperthyroïdie d'apparition récente.

L'interrogatoire de la malade :

Antécédents :

- sur le plan familial on ne retrouve aucun antécédent thyroïdien, ni chez les ascendants, ni chez les collatéraux.

- sur le plan personnel :

Madame B ... Andrée est mariée, elle a deux enfants. Elle travaille comme veilleuse de nuit à l'hôpital depuis neuf ans. Elle ne manifeste aucune habitude toxique.

La seule affection médicale notable est une primo-infection survenue à l'âge de 6 ans, traitée médicalement et qui n'a pas laissé de séquelle.

On ne retrouve aucune notion de goître ni de dysthyroïdie.

Sur le plan gynéco-obstétrique, la malade présente depuis sa première menstruation, à 17 ans, une oligospanioménorrhée. Elle a présentée une aménorrhée totale pendant deux ans ayant conduit, après l'échec d'un traitement par CLOMID et DUPHASTON, à pratiquer une coelioscopie. Cet examen a permis de faire le diagnostic de syndrome de STEIN-LEVENTHAL et de réaliser une biopsie ovarienne. Celle-ci a été suivie d'une grossesse dès

Le mois suivant. L'accouchement s'est fait à terme et n'a pas été compliqué.

Après un délai de six mois une nouvelle grossesse était obtenue, et permettait la naissance d'un deuxième enfant. Depuis la patiente présente à nouveau une aménorrhée.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Depuis le mois d'août 1975, dans les suites de son second accouchement la malade présente des signes de thyrotoxicose :

- Agitation psychomotrice et insomnie
- Thermophobie avec sueurs et moiteur
- Palpitations cardiaques
- Troubles digestifs avec accélération du transit, sans vraie diarrhée ni amaigrissement
- Polyphagie, polydipsie

Trois semaines avant son hospitalisation la patiente a découvert incidemment une tuméfaction nodulaire latéro-cervicale droite, non douloureuse, de la grosseur d'une cerise, ne donnant aucune gêne locale.

Ce nodule n'avait jamais été remarqué auparavant, et a progressivement augmenté de volume.

L'EXAMEN CLINIQUE :

Il confirme l'existence d'un nodule thyroïdien droit, ascensionnant à la déglutition, de 5 cm de diamètre, bien limité et de consistance dure, associé à un goître diffus modéré. La palpation ne révèle aucune adénopathie satellite.

L'auscultation décèle un souffle thyroïdien droit, localisé au-dessus du nodule.

L'examen met en évidence les signes d'hyperthyroïdie :

- exophtalmie vraie bilatérale
- tremblement fin des extrémités
- moiteur diffuse
- tachycardie permanente : pouls à 112
- réflexes vifs

On ne note ni amaigrissement ni oedème. Il n'y a pas d'amyotrophie ; le signe du tabouret n'est pas retrouvé.

Le reste de l'examen est tout à fait normal.

DONNEES BIOLOGIQUES :

PBI : 9,8 μ g/100 ml

Iode minéral : 4,1 μ g/100 ml

Iode total : 13,9 μ g/100 ml

Cholestérol : 1,59 g/l

Fixation iodée :

2ème heure : 45,9 %

4ème heure : 55,5 %

6ème heure : 68,6 %

Dosage de l'hormonémie thyroïdienne :

T3 (test de captation sur résine) : 43,9 %
(normal = 25,5 à 37,5)

T3 (RIA) : 3,90 ng/ml
(normal = 0,8 à 2)

T4 : 18,7 μ g/100 ml
(normal = 5,5 à 13)

Iode thyroxinien : 12 μ g/100 ml
(normal = 3,5 à 8,5)

I T L (T7) : 8,20

(normal = 1,5 à 4,9)

Recherche d'anticorps anti-thyroïdiens : négative.

Recherche d'activité LATS (dosage effectué sur plasma concentré) :
négative.

Reflexogramme : 240 ms.

Par ailleurs :

- numération et formule sanguine

GR : 5 040 000

GB : 4 400

HB : 11,7 g

Polynucléaires :

neutrophiles : 37 %

éosinophiles : 2 %

basophiles : 0 %

Lymphocytes : 52 %

Monocytes : 9 %

- Ionogramme sanguin :

hématocrite : 39 %

réserve alcaline : 20,8 mEq/l

chlore : 113 mEq/l

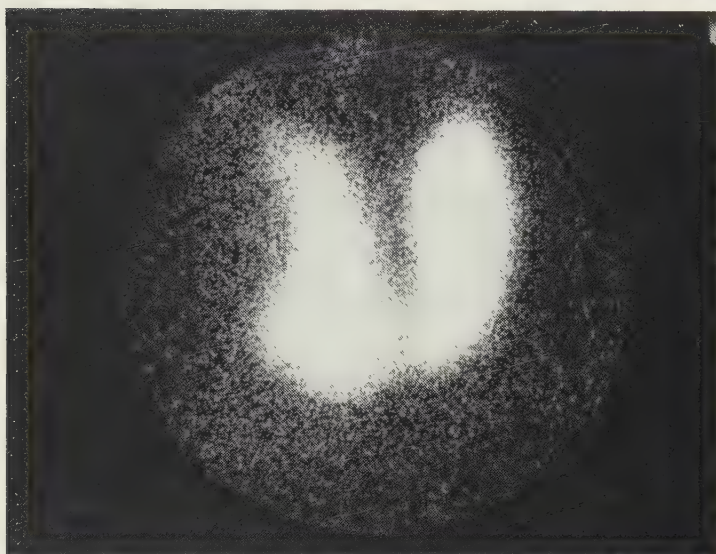
sodium : 146 mEq/l

potassium : 3,9 mEq/l

protéines : 62 g/l

urée : 0,35 g/l

Image scintigraphique : (photographie n° 1)



La formation palpable de la partie externe du lobe droit est totalement froide à la cartographie. Le reste de la glande fixe l'iode radio-actif de façon homogène.

Le diagnostic est donc celui de maladie de Basedow associée à un nodule isotopiquement froid. Une indication opératoire est posée.

Un traitement antithyroïdien préalable est institué.

La patiente est alors traitée par antithyroïdiens de synthèse, B bloquant et SERESTA pendant un mois à l'issue duquel elle est réhospitalisée, et un nouveau bilan thyroïdien réalisé.

On note alors une amélioration très nette, sur le plan fonctionnel, avec disparition des palpitations, des troubles digestifs, et atténuation de la nervosité, mais la malade se plaint toujours de thermophobie avec moiteur.

A l'examen le nodule thyroïdien paraît moins dur, l'exophtalmie moins évidente, le pouls est régulier à 72, le poids est stationnaire à 46 Kg.

Le reste de l'examen est identique au précédent.

La malade est opérée le 25 février 1976 (Dr CHABAL).

L'examen extemporané du nodule droit ayant révélé un cancer de type papillaire, une thyroïdectomie totale a donc été pratiquée, avec ablation des ganglions lymphatiques perceptibles.

Une hormonothérapie freinatrice et substitutive est prescrite : 3 comprimés de CYNOMEL par jour, puis 4 gouttes de THYROXINE par jour.

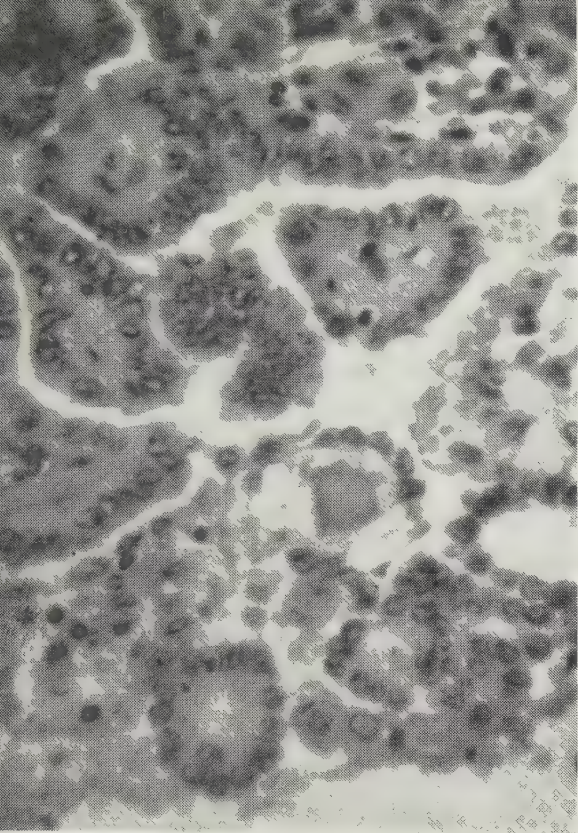
Les suites opératoires sont simples, elles ne sont marquées que par quelques manifestations tétaniques avec hypocalcémie à 70 mg/l, totalement régressives après administration de calcium.

COMPTE RENDU HISTOLOGIQUE : (Pr. Ag. J.L. VAUZELLE) n° J 31 018.

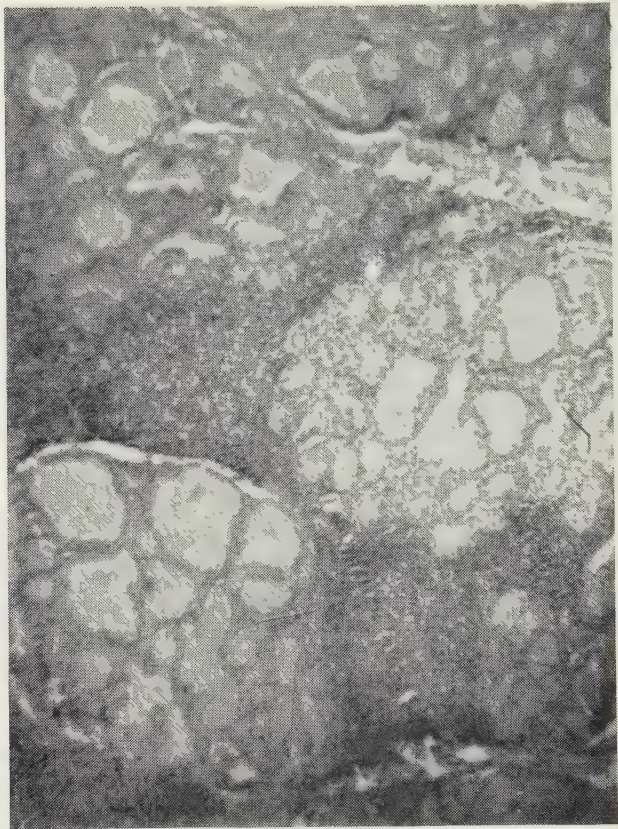
"1 - Examen de contrôle après fixation dans le Bouin, inclusion en parafine et coloration par l'H.P.S.

Diagnostic confirmatif : adénocarcinome papillaire du corps thyroïde.

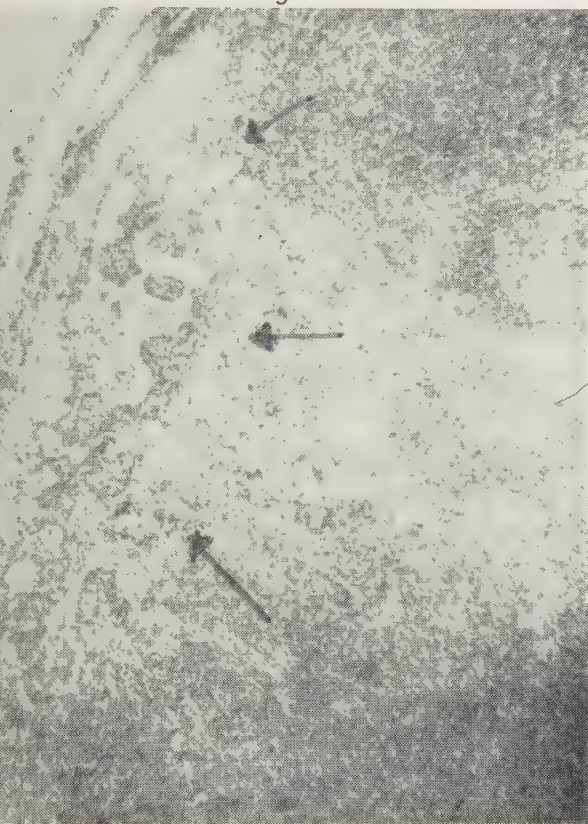
Les deux fragments examinés extemporanément ont été prélevés à la limite entre le parenchyme normal fait de vésicules de taille moyenne, et le cancer représenté par un stroma fibreux abondant et par une cavité



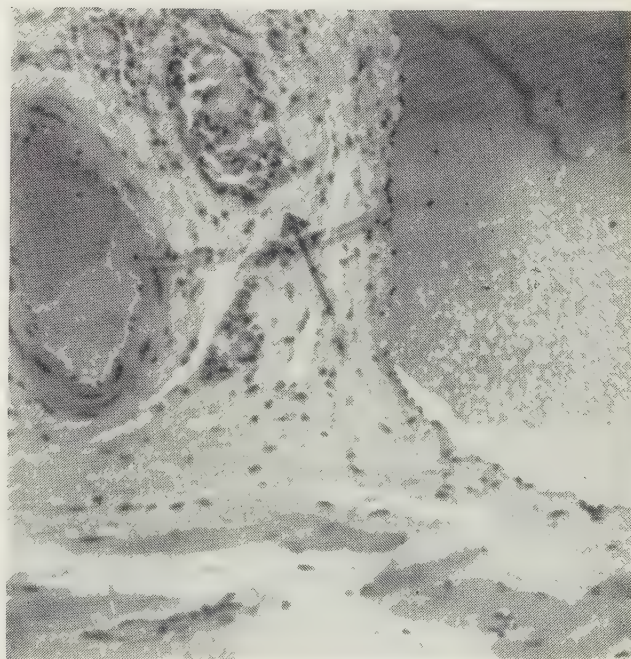
Coupe n° J 31.018 - Cancer papillaire du corps thyroïde. Végétations papillaires dont une renfermant un calcosphérite. Col. H.P.S. gr. x 250.



Coupe n° J 31.018 - Goitre basedowien ; sclérose périlobulaire et follicules lymphoïdes à centre clair. Col.H.P.S. gr. x 40



Coupe n° J 31.018 - Cancer papillaire du corps thyroïde. Micro-métastase sous-capsulaire dans un ganglion cervical. Col. H.P.S. gr. x 40



Coupe n° J 31.018 - Carcinome papillaire du corps thyroïde. Embol vasculaire dans la capsule. Col. H.P.

kystique littéralement bourrée de végétations papillaires aux axes plus ou moins grêles, l'épithélium de revêtement étant fait de cellules cylindrocubiques assez fortement basophiles. Comme il avait été noté lors de l'examen extemporané, on note l'extrême rareté des calcosphérites dans la lésion (photographie 2).

2 - La deuxième partie du lobe droit contient le reste du carcinome dont la structure demeure exclusivement papillaire, sans aucune singularité notable.

A noter qu'un petit ganglion lymphatique tributaire de ce prélèvement du lobe droit, renferme une métastase microscopique immédiatement sous-capsulaire (photographie 4).

On note par ailleurs l'existence d'un petit embol vasculaire au niveau de la capsule (photographie 5).

3 - Le contrôle histologique de deux autres ganglions lymphatiques du côté droit est négatif.

4 - Les fragments de lobe gauche contiennent quelques lobules hyperplasiques, une sclérose inter-lobulaire assez nette et de nombreux amas lymphoïdes parfois folliculaires à centre clair. Un tel aspect, présent également dans le lobe droit siège de la tumeur, est caractéristique d'un goître basedowien (photographie 3).

5 - Le ganglion lymphatique du côté gauche n'est pas envahi.

6 - Les derniers fragments examinés comportent un petit ganglion lymphatique normal d'une part ; des vestiges thymiques d'autre part".

EVOLUTION :

La malade a été revue à trois reprises, en mars, juin et septembre 1976. Son état est tout à fait satisfaisant.

CONCLUSION :

Cette observation réalise l'association d'une hyperthyroïdie basedowienne et d'un nodule néoplasique, isolé, froid, de type papillaire.

Nous avons préféré dans la discussion qui va suivre, déborder ce type anatomoclinique précis de l'association hyperthyroïdie - cancer thyroïdien pour envisager le problème d'une manière plus générale.

C H A P I T R E I I
=====

LA FREQUENCE DE L'ASSOCIATION HYPERTHYROIDIE - CANCER THYROIDIEN

Avant d'aborder l'étude proprement dite de la fréquence de l'association hyperthyroïdie-cancer thyroïdien, nous avons choisi de présenter quelques chiffres relatifs à chacune de ces deux affections.

I - NOTIONS DE FREQUENCE DE L'HYPERTHYROIDIE

L'hyperthyroïdie est une affection relativement fréquente dont l'incidence dans la population générale est difficile à chiffrer. Nous n'en connaissons pas la morbidité dans la population française. Aux Etats Unis, SOKAL (129) l'estime à 0,2 %.

- Fréquence en fonction du type de l'hyperthyroïdie

Les auteurs français s'accordent pour estimer à 80 % la fréquence relative de la maladie de Basedow, à 15 % celle de l'adénome toxique, et à 5 % celle du goître plurinodulaire toxique dans le cadre de l'hyperthyroïdie.

Ainsi DECOURT (35) sur un total de 205 cas d'hyperthyroïdie recense :

168 maladies de Basedow classiques,	soit 81,9 %
24 adénomes toxiques,	soit 11,7 %
13 autres cas,	soit 6,3 %

- Fréquence en fonction du sexe :

La pathologie thyroïdienne est marquée par une très nette prédominance féminine.

. maladie de Basedow :

6 femmes pour 1 homme, soit 86 % de femmes
14 % d'hommes

. adénome toxique :

4 femmes pour 1 homme, soit 80 % de femmes
20 % d'hommes

- Age moyen de découverte (selon DECOURT, 35).

- maladie de Basedow : se voit à tout âge, surtout chez l'adulte jeune et à la cinquantaine. L'âge moyen de la première consultation en service spécialisé est de 32 ans.

- adénome toxique : l'âge moyen de la première constatation d'un nodule thyroïdien est de 34 ans.

L'âge moyen d'apparition des premiers signes de thyrotoxicose est de 42 ans.

L'âge moyen de première consultation en service spécialisé est de 44 ans.

II - NOTIONS DE FREQUENCE DU CANCER THYROÏDIEN

- Morbidité dans la population générale :

MORTENSEN et WOOLNER (105), en 1965, sur 1 000 autopsies systématiques ont dénombré 28 cancers thyroïdiens, soit 2,80 %, mais leur recrutement concernait essentiellement des sujets décédés à un âge avancé.

En fait, le cancer thyroïdien est peu fréquent, il représenterait 1 à 2 % des tumeurs malignes.

- Fréquence du cancer thyroïdien dans les affections thyroïdiennes :

2 à 3 % de l'ensemble de la pathologie thyroïdienne selon RADI (119), et 20 % des affections soumises à la chirurgie (LAHEY, 85 et CRILE, 32).

LACOUR (84), dans le cadre du service de chirurgie d'un centre anticancéreux, dénombrait 68 tumeurs malignes sur 241 thyroïdectomies pratiquées en trois ans, soit 28 %. Ce chiffre élevé s'explique par le caractère plus sélectif de son recrutement.

- Fréquence du cancer thyroïdien selon le sexe et l'âge :

- selon le sexe : LACOUR, sur 484 cas de cancer thyroïdien, dénombrait :

385 femmes, soit 79,5 %

99 hommes, soit 20,5 %

Ces chiffres étaient confirmés par une deuxième série de 116 cas (91 femmes, 25 hommes).

- selon l'âge : le cancer thyroïdien se rencontre à toutes les périodes de la vie; voire chez l'enfant. On note cependant deux pics de fréquence maxima :

l'un à 20-30 ans

l'autre à 60-70 ans

L'âge moyen de découverte se situe entre 45 et 50 ans.

On peut noter en outre, que la proportion de cancers par rapport aux autres affections thyroïdiennes est plus grande chez l'enfant, et que 30 % des tumeurs de l'enfant sont malignes (LE GUELLEC, 88).

- Circonstance de découverte

Le plus souvent le patient consulte devant la constatation d'un nodule ou d'une tumeur dans la région thyroïdienne. Les statistiques anglo-saxonnes donnent une estimation moyenne de 10 % de cancers dans les nodules solitaires thyroïdiens (LAHEY, 85).

Les autres motifs de première consultation sont plus rares. Il peut s'agir de l'apparition d'adénopathies cervicales, de signes fonctionnels de compression locale, ou parfois c'est l'existence d'une métastase qui fait rechercher et découvrir le cancer thyroïdien primitif.

Ainsi dans la série des 116 cas de LACOUR (84) le premier symptôme a été :

81 fois la constatation d'une tuméfaction thyroïdienne
 30 fois la constatation d'une adénopathie cervicale
 isolée
 3 fois l'existence de dysphagie, dyspnée ou dysphonie
 2 fois une métastase osseuse.

L'auteur remarque que sur les 81 patients venus pour tumeur thyroïdienne, 53 étaient porteurs de goître bien toléré :

26 depuis 1 à 5 ans
 17 depuis 5 à 20 ans
 10 depuis plus de 20 ans

En général c'est à l'occasion d'une modification récente du volume du goître que les patients avaient consulté.

- Fréquence selon le type histologique :

Tout d'abord nous rappellerons que le cancer thyroïdien secondaire ne représente que 5 % des cancers thyroïdiens.

Ce chiffre est l'incidence générale obtenue à partir des séries de SHIMAOKA, BRUCE, COPE, WELTI, cités par PUTELAT (118).

Sur l'ensemble des cancers primitifs de la glande thyroïde on relève selon GUERRIER (63) :

78 % de cancers du tissu thyroïdien
 7 % de cancers médullaires
 5 % autres

Les cancers du parenchyme thyroïdien se subdivisent en :

cancers orthoplasiques : 77 %

. papillaires 43 %
 . vésiculotrabéculaires 34 %

cancers indifférenciés : 23 %

Chaque type histologique peut se rencontrer à tout âge, mais :

le cancer papillaire est plus fréquent chez le jeune
 le cancer vésiculaire à l'âge moyen de la vie
 le cancer indifférencié à un âge avancé

- le pronostic :

Il est d'autant plus favorable que :
 le sujet est jeune
 le cancer est orthoplasique, en particulier du type papillaire.

LACOUR (84), sur 59 malades suivis pendant 5 ans, après une thyroïdectomie totale, note une survie globale de 70 % avec des variations selon l'histologie du cancer.

Survie à 5 ans en fonction du type histologique :

cancer papillaire : 90 %
 cancer folliculaire : 70 %
 cancer anaplasique : 0 %

En fonction de ce critère HIRABAYASKI et LINDSAY (75), à propos de 390 cas, donnaient respectivement : 89 %, 67 % et 24 % de survie à 5 ans ; et DERMOT (cité dans LACOUR, 84), à propos de 190 cas : 75 %, 71 % et 17 %.

Enfin, nous noterons que l'envahissement ganglionnaire n'est pas un facteur aussi péjoratif dans le cancer thyroïdien que dans les autres tumeurs malignes.

III - FREQUENCE DE L'ASSOCIATION HYPERTHYROIDIE-CANCER THYROIDIEN

Généralités :

Il reste difficile, même actuellement de connaître avec précision la fréquence de l'association hyperthyroïdie-cancer thyroïdien et d'en distinguer les divers types anatomocliniques et ce pour deux raisons essentiellement :

- Difficulté d'exploitation des publications les plus anciennes

Nombre d'observations anciennes sont sujettes à caution en ce qui concerne leurs bases cliniques, biologiques, et histologiques.

La notion d'hyperthyroïdie a longtemps été considérée comme une entité clinique unique. Ce n'est qu'en 1911 que PLUMER (115-116) distingua les goîtres nodulaires toxiques, mais il fallut attendre l'apparition de la scintigraphie, en 1947, pour préciser la notion d'adénome unique hypersécrétant (COPE, ROWSON

et MAC ARTHUR 29) et les travaux de DOBYNS, SKANSE et MALOOF (41), en 1949 qui ont défini le caractère autonome de ce type d'adénome.

C'est dans la deuxième moitié du 19ème siècle et au début du 20ème que furent précisées les altérations morphologiques du cancer thyroïdien.

Les critères de malignité du tissu thyroïdien ont été très souvent modifiés, et dans une même période, variaient d'une école histologique à l'autre malgré plusieurs tentatives de classification et de standardisation.

Cette évolution des idées, tant en ce qui concerne l'hyperthyroïdie, qu'en ce qui concerne le cancer thyroïdien, explique que le diagnostic de cancer thyroïdien associé à une hyperthyroïdie soit sujet à caution dans les observations anciennes si l'on se réfère aux critères récents de diagnostic de ces deux affections.

Nous notons cependant que si les progrès de la biologie et des examens paracliniques, en particulier, l'utilisation de la scintigraphie, ont permis de préciser le diagnostic et le type de l'hyperthyroïdie dans les observations récentes, la difficulté d'interprétation des coupes histologiques de tissu thyroïdien reste importante. Ainsi, il y a 15 ans l'organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer, reprenant une série importante de coupes de cancers thyroïdiens, mettait en doute ce diagnostic dans 10 à 20 % des cas (TOURNIAIRE, 135).

- L'étude des séries statistiques de la littérature est compliquée par le fait que des termes équivalents ne recouvrent pas toujours la même entité clinique et histologique, en particulier dans les séries françaises et anglo-saxonnes.

On peut citer par exemple le terme de "toxic nodular goiter" qui recouvre aussi bien des adénomes toxiques que des

T A B L E A U I

=====

objective l'incidence de l'hyperthyroïdie dans le cadre des cancers thyroïdiens

AUTEURS	ANNEES	Nombre de cancers	Nombre d'hyperthyroïdies	% d'hyperthyroïdies
CARREL-BILLARD (cité dans RADI, 119)	1 900	83	10	12,05
SIMPSON (cité dans CRILE, 30)	1 936	-	-	1,50
DAVIS (34)	1 939	50	14	28,00
SOKAL (129)	1 954	1 803	174	9,60
BLAHD (13)	1 960	-	0	0
DE GENNES (37)	1 961	-	-	0,10
RADI (119)	1 970	-	-	2,93
HARTEMANN (70)	1 972	-	-	5,00
BLONDEAU (15)	1 976	335	12	3,60

goîtres toxiques multinodulaires et des maladies de Basedow à goître bosselé par formation de nodules de REINHOF. (INGBAR et WOEBER, 78).

A - Etude de la fréquence de l'association hyperthyroïdie-cancer thyroïdien, dans la littérature.

Il existe deux types de séries statistiques concernant cette association :

- recherche de l'incidence de l'hyperthyroïdie associée dans le cadre des cancers thyroïdiens.
- recherche de l'incidence du cancer thyroïdien associé dans le cadre de l'hyperthyroïdie.

Nous étudierons successivement ces deux façons d'envisager le problème.

1 - Etude de l'incidence de l'hyperthyroïdie dans le cadre du cancer thyroïdien.

- Le tableau I objective, à partir de quelques études statistiques disponibles, l'incidence de l'hyperthyroïdie dans le cadre du cancer thyroïdien.

Nous avons séparé dans ce tableau les résultats concernant la première période, faisant état de statistiques anciennes ("la période classique"), et ceux, plus récents, obtenus en tenant compte des données modernes de l'exploration thyroïdienne, ("la période moderne").

Il faut remarquer que pour cette seconde période la seule fréquence réellement calculée est celle de l'étude de BLONDEAU (15) reposant sur l'expérience d'un service de chirurgie.

Dans les autres cas il s'agit d'une fréquence estimée.

Il faut noter par ailleurs que certains travaux rapportent des statistiques qui sont en fait cumulatives, regroupant l'expérience d'autres auteurs.

Ainsi le travail de SOKAL (129) portait principalement sur les études de :

CRILE (30) en 1936 :	249 cancers thyroïdiens, 2 hyperthyroïdies
FRIEDEL (53) en 1941 :	} 696 cancers thyroïdiens,
et	
BEAHR (9) en 1951 :	} 97 hyperthyroïdies
ROGERS (122) en 1947 :	64 cancers thyroïdiens, 5 hyperthyroïdies
HORN (76) en 1947 :	62 cancers thyroïdiens, 2 hyperthyroïdies
COLE (27) en 1949 :	54 cancers thyroïdiens, 5 hyperthyroïdies
WARD (143) en 1950 :	112 cancers thyroïdiens, 24 hyperthyroïdies
HARE et SALZMAN (68) en 1950 :	198 cancers thyroïdiens,
	16 hyperthyroïdies.

La moyenne générale des fréquences données dans ce tableau est de
7 %

- pour la période classique, elle est de 12,79 %
- pour la période moderne, elle est de 2,33 %

Ces moyennes de fréquence n'ont qu'une valeur relative en raison de la manière un peu artificielle avec laquelle elles sont obtenues.

En reprenant séparément chacune des statistiques publiées donnant des indications numériques précises sur les cancers avec hyperthyroïdie, nous avons calculé la fréquence de l'association dans l'ensemble des cas de cancer thyroïdien.

Cette fréquence est ainsi de 9,25 % :

210 cas d'association pour un total de 2 271 cancers thyroïdiens ;

et en séparant les deux périodes :

- pour la période classique : 10,23 %

198 cas d'association pour un total de 1 936 cancers thyroïdiens.

- pour la période moderne : 3,6 %

12 cas d'association pour un total de 335 cancers thyroïdiens.

Il nous a paru intéressant de séparer l'incidence du cancer selon le type de l'hyperthyroïdie, en soulignant à nouveau la difficulté de distinguer les différents types anatomocliniques de cette affection.

Nous avons classé les séries statistiques en deux groupes :

- maladie de Basedow quant était notée l'existence soit d'un goître diffus homogène, soit d'une exophtalmie.

- goître nodulaire toxique, les autres cas, c'est-à-dire quand était notée l'existence d'un goître nodulaire sans exophtalmie.

Le tableau II objective l'incidence de l'hyperthyroïdie basedowienne dans le cadre du cancer thyroïdien.

La moyenne générale des fréquences données dans ce tableau est de 2,15 %

- pour la période classique elle est de 2,31 %

- pour la période moderne elle est de 2,15 %

T A B L E A U I I

=====

Incidence de l'hyperthyroïdie basedowienne dans le cadre du Cancer thyroïdien.

AUTEURS	ANNEES	Nombre de cancers	Nombre d'hyperthyroïdies avec goître homogène ou exophtalmique	% d'hyperthyroïdies	
PEMBERTON (109)	1 939	774	10	1,29	PERIODE CLASSIQUE
FRIEDELLE (53)	1 941	412	23	5,58	
WARD (142)	1 944	168	1	0,60	
PEMBERTON (110)	1 948	1 310	23	1,75	
MEISSNER ° (102)	1 968	226	5	2,21	PERIODE MODERNE
BLONDEAU (15)	1 976	335	5	1,49	

° L'étude de MEISSNER ne portait que sur des cancers thyroïdiens de type papillaire.



T A B L E A U I I I

=====

Incidence de l'hyperthyroïdie avec goître nodulaire toxique dans
le cadre du cancer thyroïdien.

AUTEURS	ANNEES	Nombre de cancers	Nombre d'hyperthyroïdies avec goître nodulaire toxique	% d'hyperthyroïdies	
FRIEDEL (53)	1 941	412	34	8,25	PERIODE CLASSIQUE
BLONDEAU (15)	1 976	335	7	2,09	PERIODE MODERNE



T A B L E A U I V
=====

Incidence du cancer thyroïdien dans le cadre de l'hyperthyroïdie -

AUTEURS	ANNEES	Nombre d'hyperthyroïdies	Nombre de cancers	% de cancers	
SOKAL (129)	1 954	18 879	68	0,36	Période classique
OLEN et KLINCK (107)	1 966	2 114	53	2,50	Période moderne
RADI (119)	1 970	-	-	1	
SHAPIRO (126)	1 970	172	15	9	
BLONDEAU (15)	1 976	1 293	12	0,93	



On doit remarquer que l'étude de MEISSNER (102) ne portait que sur des carcinomes papillaires.

Si l'on tient compte du nombre total de cas dans chaque série, les résultats sont peu différents :

La fréquence calculée est alors de 2,08 %

67 cas d'association pour un total de 2 683 cancers thyroïdiens

- pour la période classique : 2,14 %

57 cas d'association pour un total de 2 664 cancers thyroïdiens

- pour la période moderne : 1,78 %

10 cas d'association pour un total de 561 cancers thyroïdiens.

Le tableau III objective l'incidence de l'hyperthyroïdie avec goître nodulaire toxique dans le cadre du cancer thyroïdien.

Cet aspect de l'association hyperthyroïdie-cancer thyroïdien a fait l'objet de peu d'études statistiques. Nous n'avons donc cité que deux références.

2 - Etude de l'incidence du cancer thyroïdien dans le cadre de l'hyperthyroïdie.

- Le tableau IV objective, l'incidence du cancer thyroïdien dans le cadre de l'hyperthyroïdie.

Il faut remarquer que les résultats de SOKAL (129) mentionnés dans ce tableau, et dans les deux suivants, ont été obtenus à partir des séries statistiques de :



HERBST (72) en 1924 : 5 864 cas
 WARD (142) en 1944 : 1 900 cas
 COLE (27) en 1949 : 895 cas
 LAHEY et HARE (85) en 1951 : 1 175 cas
 BEAHRS (9) en 1951 : 5 258 cas
 FISHER (51) en 1951 : 1 089 cas

et trois séries hospitalières : 1 284 cas, ainsi qu'un ensemble de petites séries : 1 411 cas.

En raison des résultats particuliers obtenus par SHAPIRO (126) en 1970, nous avons jugé utile de présenter les résultats globaux et ceux de la période moderne par deux chiffres, le premier est obtenu en tenant compte de toutes les séries, le deuxième en excluant celle de SHAPIRO.

La moyenne générale des fréquences données dans ce tableau est de 2,76 % ou de 1,20 % avec la restriction précitée.

- pour la période classique : 0,36 % (SOKAL, 129)
- pour la période moderne : 3,36 %
ou : 1,48 %

Si l'on tient compte du nombre de cas dans chaque série, les résultats sont un peu différents :

La fréquence globale ainsi calculée est de 0,66 %.

148 cas d'association pour un total de 22 458 hyperthyroïdies.

Si l'on exclut les chiffres donnés par SHAPIRO (126), cette fréquence est de 0,60 %.

133 cas d'association pour un total de 22 286 hyperthyroïdies



- pour la période classique : 0,36 % (SOKAL, 129)

68 cas d'association pour un total de 18 879 hyperthyroïdies

- pour la période moderne : 2,24 %

80 cas d'association pour un total de 3 579 hyperthyroïdies

et sans SHAPIRO : 1,91 %

65 cas d'association pour un total de 3 407 hyperthyroïdies.

Les résultats de OLEN et KLINCK (107) : 2,5 %, et de SHAPIRO (126) : 9 % sont plus élevés que ceux des autres séries. Ces deux auteurs en ont donné l'explication dans leurs publications respectives ; nous les exposons brièvement.

La série de OLEN portait sur des coupes histologiques de pièces de thyroïdectomie provenant de 2 114 patients opérés pour hyperthyroïdie de 1 945 à 1 963 dans le cadre de l'Institut de Pathologie des Forces Armées aux Etats Unis (AFIP). OLEN remarquait lui-même, dans son article, que la fréquence du cancer thyroïdien associé à l'hyperthyroïdie dans la population générale des hyperthyroïdiens devait être inférieure à 2,5 %, en raison d'une certaine sélection en faveur du cancer opérée dans le groupe des malades de l'AFIP.

L'étude de SHAPIRO (126) portait sur 172 glandes thyroïdes provenant de patients opérés pour hyperthyroïdie entre 1959 et 1969 au centre hospitalier du CEDARS SINAI de Los Angeles.



T A B L E A U V

=====

Incidence du cancer thyroïdien dans le cadre de l'hyperthyroïdie de type basedowien.

AUTEURS	ANNEES	Nombre d'hyperthyroïdies avec exophtalmie	Nombre de cancers associés	% de cancers associés	
BLACK (12)	1 928	234 1 000	1 1	0,40 0,10	PERIODE CLASSIQUE
SOKAL (129)	1 954	13 868	21	0,15	
BLONDEAU (15)	1 976	662	3	0,45	
					PERIODE MODERNE



Cet auteur explique la fréquence de 9 % de cancers thyroïdiens obtenue dans sa série, chiffre très supérieur à ceux des statistiques antérieures, par le fait que ces dernières ne portaient que sur des pièces de thyroïdectomie subtotale, alors que son étude concernait des pièces de thyroïdectomie totale.

On peut remarquer, de plus, que quelques tumeurs furent prises en compte sur la seule constatation de calcosphérites sans présence de tissu néoplasique adjacent.

Nous avons enfin séparé les différentes études en fonction des caractères du goître : diffus d'une part, nodulaire d'autre part.

- Le tableau V objective l'incidence du cancer thyroïdien dans le cadre de l'hyperthyroïdie de type basedowien.

La moyenne générale des fréquences données dans ce tableau est de 0,55 %.

- pour la période classique : 0,22 %
- pour la période moderne : 0,45 % (BLONDEAU, 15)

Si l'on tient compte du nombre de cas de cancer et d'hyperthyroïdie les résultats sont peu différents.

La fréquence ainsi calculée est de 0,16 %.

26 cas de cancer pour un total de 15 764 hyperthyroïdies.

- pour la période classique : 0,15 %.

23 cas de cancer pour un total de 15 102 hyperthyroïdies.



T A B L E A U V I

=====

Incidence du cancer thyroïdien dans le cadre des goîtres nodulaires toxiques.

AUTEURS	ANNEES	Nombre de goîtres nodulaires toxiques	Nombre de cancers associés	% de cancers associés	PERIODE CLASSIQUE
SOKAL (129)	1 954	5 011	47	0,94	PERIODE MODERNE
MEADOWS (99)	1 961	15	1	6,67	
BLONDEAU (15)	1 976	631	9	1,43	



- pour la période moderne : 0,45 % (BLONDEAU, 15)

3 cas de cancer pour un total de 665 hyperthyroïdies.

- Le tableau VI objective l'incidence du cancer thyroïdien dans le cadre des goîtres nodulaires toxiques.

La moyenne générale des fréquences données dans ce tableau est de 3 %.

- pour la période classique : 0,9 % (SOKAL, 129)

- pour la période moderne : 4,05 %

On doit remarquer que ce chiffre élevé est dû au résultat donné par MEADOWS (99) : 6,67 %, et que son étude n'a qu'une valeur statistique très relative puisqu'elle ne portait que sur 15 cas.

BLONDEAU (15) donne une fréquence de 1,43 %, dans une étude portant sur 631 cas.

Ce tableau ne présentant que deux séries importantes, il n'était pas intéressant de calculer les fréquences réelles.

Enfin, nous signalerons deux études portant exclusivement sur les adénomes toxiques.

LAHEY et HARE (85), en 1951, ont dénombré dans une série de 440 adénomes toxiques, 3 cancers thyroïdiens associés, soit une fréquence de 0,68 %.

BEAHR (9), à la même époque, dénombrait 26 cancers thyroïdiens dans une série de 2 229 cas d'adénome toxique, soit une fréquence de 1,17 %.



3 - Fréquence de l'association hyperthyroïdie-cancer thyroïdien en fonction du type histologique de ce cancer.

En raison des imprécisions inhérentes aux observations anciennes, nous ne citerons que des auteurs de la période moderne.

Statistiques de OLEN et KLINCK (107) en 1966.

Ces auteurs avaient décelé 53 cas de cancer à l'examen de 2 114 pièces de thyroïdectomie, la chirurgie ayant été pratiquée pour hyperthyroïdie. Parmi ces cancers on distinguait :

27 cancers occultes sclérosants, soit	51 %
18 carcinomes papillaires, soit	34 %
5 carcinomes folliculaires, soit	9,5 %
3 cancers peu différenciés, soit	5,5 %

BLONDEAU (15), présente 12 cas d'association cancer thyroïdien-hyperthyroïdie. Tous étaient différenciés, réalisant le plus souvent des aspects mixtes, vésiculo-trabéculaires, et vésiculo-papillaires.

B - CONCLUSIONS

En somme, il apparaît que la fréquence générale calculée de l'association hyperthyroïdie-cancer thyroïdien est de l'ordre de 3,60 % (si l'on exclut les études trop anciennes), en notant que la fréquence estimée, la plus souvent rencontrée dans la littérature française, est de 5 %. Il s'agit là de statistiques concernant l'incidence de l'hyperthyroïdie dans des groupes de sujets présentant un cancer thyroïdien.

Si l'on s'intéresse plutôt aux malades présentant une hyperthyroïdie, la fréquence du cancer thyroïdien associé est de 2,24 %.



Il semble s'agir plus que d'une simple coïncidence, puisque ces chiffres sont très supérieurs à la fréquence de l'hyperthyroïdie d'une part et du cancer d'autre part dans la population générale.

En réalité on peut bien sûr se demander déjà si cela ne tient pas au fait que l'une et l'autre de ces maladies intéressent la même tranche de population goîtreuse.

Nous avons essayé de séparer dans les différentes statistiques les goîtres basedowiens des goîtres multinodulaires et il apparaît ainsi que la fréquence du cancer est beaucoup plus importante dans les goîtres nodulaires que dans les goîtres diffus basedowiens.



C H A P I T R E I I I

=====

LES DIFFERENTS ASPECTS DE L'ASSOCIATION
HYPERTHYROIDIE-CANCER THYROIDIEN PRIMITIF.



GENERALITES

L'association cancer thyroïdien-hyperthyroïdie fut évoquée pour la première fois par TILLAUD (cité par DAVIS, 34) en 1881. Treize ans plus tard, PONCET et BOUVERET (cités par DELORE, 40) décrivaient une deuxième observation mentionnant cette association.

On peut remarquer qu'à la même période, VON EISELSBERG (cité par DAVIS, 34) évoquait le premier cas de métastase fonctionnelle d'un cancer thyroïdien.

Depuis cette époque, de nombreuses observations concernant l'association cancer thyroïdien-hyperthyroïdie ont été publiées, précisant les caractères cliniques et biologiques, puis histologiques et scintigraphiques tant de l'hyperthyroïdie que du cancer ; ce parallèlement à l'amélioration des moyens d'investigation et de diagnostic relatifs à ces deux affections.

Nous avons, dans le travail que nous présentons, tenté de faire une étude analytique du cancer et de l'hyperthyroïdie en séparant la maladie de Basedow, l'adénome toxique, les goîtres multinodulaires toxiques, et les métastases hyperfonctionnelles, en envisageant dans chaque cas les circonstances cliniques et paracliniques ayant permis de porter le diagnostic de cancer.

Pour ce faire, il n'a pas été possible d'utiliser les grandes statistiques générales dont il est fait référence dans le chapitre précédent, concernant la fréquence de l'association, et nous n'avons retenu, dans la littérature, que les observations rapportées en détail et qui précisaient au moins le type de l'hyperthyroïdie, les circonstances cliniques ou opératoires, et le plus souvent, la nature histologique du cancer.



T A B L E A U V I I

=====

ASSOCIATION HYPERTHYROIDIE DE TYPE BASEDOWIEN ET CANCER THYROÏDIEN

37

AUTEUR SEXE	ANNEE AGE	Exophtalmie	Extension Cancéreuse	Histologie du Cancer
PONCET-BOUVERET ° H	1894 59	+	Compression cervicale	Non précisée
FAISANT (49) H	1905 47	+	Adénopathies + compres- sion cervicale	Non précisée
DELORE (40) H	1910 35	+	ADP + compression cer- vicale	Carcinome anaplasique probable
CRILE (30) F	1936 65	-	Métastases fémorale et pulmonaires	Non précisée
SERRE (124) F	1939 41	-	Aucune	Adénome trabéculaire en trans- formation maligne
LEITER N° 1 H (89)	1946 52	+	Métastases pulmonaires	Adénocarcinome à petites vési- cules et début de formations papillomateuses
BOULET N° 1 F (20)	1953 54	+	Aucune	Carcinome papillaire
BOULET N° 2 F (20)	1953 ?	-	ADP cervicale + métasta- ses cérébrales	Carcinome trabéculo-vésiculaire
CRILE (33) H	1957 59	Non précisée	Aucune	Petit carcinome papillaire très différencié.
BERTRAND (11) H	1959 58	+	Aucune	Malignité !
BRICAIRE N° 1 F (21)	1964 53	+	Métastases pulmonaires	Carcinome orthoplasique probable
BRICAIRE N° 2 F (21)	1964 68	-	Compression cervicale	Carcinome vésiculo-trabéculo- papillaire.
FEDERMAN (50) F	1964 53	-	Métastases osseuses cap- tantes	Carcinome trabéculaire
PIERON (113) F	1965 69	-	Métastases pulmonaires identifiées seulement à l'autopsie.	Carcinome papillaire
MILLER (103) H	1966 21	+	Aucune	Carcinome vésiculo-papillaire
CAAMANO N° 1 H (23)	1968 43	-	Aucune	Carcinome anaplasique à cellules claires.
CAAMANO N° 2 F (23)	1968 42	+	Aucune	Carcinome vésiculaire



AUTEUR SEXE	ANNEE AGE	Exophtalmie	Extension Cancéreuse	Histologie du Cancer
CAAMANO N° 3 F (23)	1968 36	-	Aucune	Tumeur à cellules de HURTHLES
ASH et MARTIN H (4)	1968 71	-	Compression cervicale	Epithélioma atypique à cellules claires.
LEBLAY (87) F	1969 72	-	Aucune	Carcinome papillaire
RADI (119) F	1970 60	+	Métastase sternale	Carcinome vésiculaire à cellules de HURTHLES
GUINET N° 2 F (66)	1972 36	-	Aucune	Carcinome trabéculo-vésiculo-papillaire.
GUINET N° 3 H (66)	1972 49	-	ADP cervicales médiastinales	Carcinome vésiculo-papillaire
HARTEMANN N° 1 F (69)	1972 82	-	ADP cervicales	Carcinome indifférencié tissu hyperactif.
HARTEMANN N° 2 F (69)	1972 59	-	Aucune	Adéno-carcinome trabéculo-vésiculaire
HARTEMANN N° 3 F (69)	1972 71	+	ADP claviculaires et cervicales	Biopsie ADP : métastase d'un adéno-carcinome thyroïdien micro-vésiculaire.
HARTEMANN n° 4 F (69)	1972 30	-	Aucune	Epithélioma vésiculaire
BLONDEAU N° 3 F (15)	1976 36	-	Aucune	Carcinome trabéculo vésiculaire
BLONDEAU N° 4 F (15)	1976 67	-	Aucune	Carcinome trabéculo-papillaire
BLONDEAU N° 6 F (15)	1976 46	+	Aucune	Carcinome vésiculo-trabéculo-papillaire
BLONDEAU N° 7 H (15)	1976 36	-	Aucune	Carcinome trabéculo-vésiculaire à cellules oncocytaires
BLONDEAU N° 8 F (15)	1976 26	+	Aucune	Carcinome vésiculo-trabéculaire

° cités par DELORE (40).



I - Association maladie de Basedow et cancer thyroïdien

A - Les observations de la littérature

Nous avons donc regroupé des observations d'hyperthyroïdie, de type basedowien, où l'existence d'un cancer thyroïdien a pu être mis en évidence plus ou moins rapidement.

Nous avons retenu comme critère du caractère basedowien de l'hyperthyroïdie la notion d'un goître diffus, homogène, parfois vasculaire, mais qui pouvait également comporter un seul nodule (compte tenu de l'association possible au cancer).

Nous avons également retenu les observations qui faisaient état d'une exophtalmie.

Nous reproduisons sur le tableau VII la liste des observations répondant à ces critères d'hyperthyroïdie avec goître diffus, en distinguant les cas d'hyperthyroïdie avec exophtalmie, des cas d'hyperthyroïdie sans exophtalmie.

B - Les types anatomocliniques

Pour aller plus avant dans notre étude, il nous a paru intéressant dans ce cadre de l'association maladie de Basedow-cancer thyroïdien, de séparer les observations en fonction des circonstances cliniques et paracliniques qui ont permis d'aboutir au diagnostic de cancer.

Nous avons donc distingué trois types anatomocliniques :

- il y a un nodule clinique ou seulement isotopique qui est de toute façon froid à la scintigraphie, et l'intervention permet de découvrir un cancer correspondant à ce nodule.



T A B L E A U A
=====

HYPERTHYROIDIE BASEDOWIENNE AVEC

NC

AUTEUR SEXE	ANNEE AGE	MILLER 1966 H. 21 ans	LEBLAY 1969 F. 72 ans	HARTEMANN 1972 cas n° 2 F. 59 ans	HA F
Antécédents thyroïdiens et traitement éventuel		Non précisés	Tuméfaction latéro-cervicale droite avec baisse de l'état général depuis 1 an.	Goître stable depuis la puberté.	
Première manifestation		hyperthyroïdie	Octobre 1967 hyperthyroïdie	Eté 1966 hyperthyroïdie	196 Hyp
Exophtalmie		+	-	-	
Caractères du Goître		diffus vasculaire.	diffus + tuméfaction nodulaire droite.	Diffus, dur	Dro
B I O L O G I E	P.B.I.			15,2 µg/100 ml	12,
	Métabolisme basal	PRECISEE	+ 27 %		
	Cholestérol		1,8 g/l	1,61 g/l	1,3
	Réflexogramme Achilléen		240 ms	200 ms	200
	Fixation thyroïdienne.		3ème heure : 50 % 12ème heure : 52 % WERNER négatif	1ère heure : 27 % 24ème heure : 53 %	1ère 24è
	Recherche LATS	NON		Négative 4 mois après opération	Nég
CARTOGRAPHIE : FIXATION HOMOGENE +		Zone apicale hypcfixante.	Nodule froid droit	Nodule médian froid	Zon à l re
Traitement Pré-opératoire		Non précisé	Non précisé	Non précisé	Non
CHIRURGIE		Non précisée	Mars 68 : thyroïdectomie sub-totale ne laissant qu'une très petite partie du lobe gauche	Déc. 66 : 1 lobectomie droite avec isthmectomie 2 Lobectomie totale gauche	MAR 1 - 2 -
HISTOLOGIE	DU CANCER	Carcinome vésiculopapillaire	Carcinome papillaire	1 Adénocarcinome trabéculo-vésiculaire 2 Pas de tissu néoplasique	1 - 2 -
	DU TISSU PARATUMORAL	Non précisée	Normale	1 Pluriadénomatose bénigne 2 Pas de tissu néoplasique	1 - 2 -
TRAITEMENT POST-OPERATOIRE		Iode 131 (ADP)	Opothérapie	I 131 : 40 mc opothérapie	Opo
EVOLUTION		Apparition d'adénopathies cervicales traitées par Iode 131 GUERISON	Favorable 6 mois de recul	Métastase pulmonaire 3 ans après, stabilisée par chimiothérapie antinéoplasique.	Trè 4 a

RTEMANN 1972 Cas n° 4 30 ans	GUINET 1972 Cas n° 2 F 36 ans	BLONDEAU 1976 Cas n° 4 F 67 ans	NIVET 1976 F 29 ans	
Aucun	Aucun	Goître depuis 10 années	Aucun	
7 erthyroïdie	Octobre 1970 Hyperthyroïdie	Eté 1968 Hyperthyroïdie	Août 1975 Hyperthyroïdie	
-	-	-	+	
it vasculaire	Diffus + nodule gauche dur	Diffus + nodule médian dur	Modéré + nodule droit dur	
ug/100 ml	11 µg/100 ml		9,8 µg/100 ml	
9 g/l	1,74 g/l		1,59 g/l	
ms	220 ms		200 ms	
e heure : 35 % ne heure : 66 %	2 ème heure : 47 % 6 ème heure : 76 % WERNER négatif		2ème heure : 46 % 6ème heure : 68 %	
ative	Négative		Négative	
e hypofixante a partie inférieure du lobe droit	Nodule froid gauche	Nodule médian froid	Nodule froid à la partie externe du lobe droit	
précisé	Iode 131 : 3,5 mC	ATS	ATS	
S 68 thyroïdectomie bilatérale en façade Totalisation après examen histologi- que	MAI 71 Lobectomie totale gauche avec isthmectomie	DEC. 68 thyroïdectomie bilatérale sub- totale	FEV. 76 thyroïdectomie totale	
Epithelioma vési- culaire avec en- vahissement vei- neux. Pas de tissu néoplasique - Hyperplasie dif- fuse Tissu bénin	Carcinome vésiculo- trabéculo-papillai- re Non précisée	Carcinome vésiculo- trabéculo-papillai- re Hyperplasie hyper- fonctionnelle dif- fuse	Carcinome papillaire Hyperplasie hyper- fonctionnelle dif- fuse	
thérapie	Opothérapie	I 131 : 100 mC opothérapie	Opothérapie	
s favorable	Survie connue	Favorable	Bonne	
ns recul	1 an	5 ans de recul	cas très récent	

Nous avons résumé les données synthétiques dans le tableau ci-dessous.

SEXE	1 homme 6 femmes
AGE	21 à 72 ans âge moyen : 45 ans
ANTECEDENTS	2 goîtres anciens 1 goître récent 3 cas : sans antécédent 1 cas : non précisé
CHIRURGIE	3 thyroïdectomies totales, dont 2 en deux temps 2 thyroïdectomies subtotaux 1 lobectomie + isthmectomie 1 cas : non précisée
CANCER	4 cas : nodulaire palpable 3 cas : non palpable
HISTOLOGIE DU CANCER	2 papillaires 1 trabéculo-vésiculo-papillaire 1 trabéculo-papillaire 1 vésiculo-papillaire 1 trabéculo-vésiculaire 1 vésiculaire
EVOLUTION	5 fois : favorable 1 fois : métastases pulmonaires trois ans après l'intervention, stabilisées par chimiothérapie antimitotique 1 fois : non précisée



- Cliniquement l'hypothèse d'un cancer associé à l'hyperthyroïdie est d'emblée évoquée, soit devant la présence d'une extension locale, soit devant la présence de métastases ganglionnaires ou viscérales.

- La découverte du cancer n'est qu'une surprise histologique sur une pièce de thyroïdectomie pratiquée pour une maladie de Basedow que l'on pensait non compliquée avant l'intervention.

Nous allons reprendre en détail chacun de ces cadres anatomocliniques.

Les observations ont été présentées sous forme de tableaux, seules ont été retenues celles qui mentionnaient l'image cartographique thyroïdienne.

1 - Hyperthyroïdie basedowienne avec un nodule froid à la cartographie, ce nodule étant ou non cliniquement palpable.

Nous remarquerons ici que notre patiente présentait de telles manifestations cliniques et scintigraphiques.

Les observations de ce type sont résumées dans le tableau A.

Il s'agissait dans tous les cas d'une maladie de Basedow, l'exophtalmie n'était présente que dans deux cas sur sept.



T A B L E A U B
=====

HYPERTHYROIDIE BASEDOWIENNE AVEC NODULE FROID A LA CARTOGRAPHIE, CE N

AUTEUR	ANNEE	BRICAIRE 1964 Cas n° 1	FEDERMAN 1964	ASH et MARTIN 1968	
SEXE	AGE	F 53	F 53	H 71	F
Antécédents thyroïdiens et traitement éventuel.		1935 : maladie de Basedow ancienne traitée par radiothérapie à 24 ans	Aucun	Petit goître ancien	Go 196
Première manifestation		1960 : hyperthyroïdie	Hyperthyroïdie + Cancer	1966 : Cancer nodule dur et compressif	Oc 196
EXOPHTALMIE		+	-	-	
CARACTERE DU GOITRE		Diffus prédominant à gauche + nodule isthmique dur	Nodulaire droit	diffus asymétrique + nodule droit	Di
Extension Cancéreuse		1961 : Métastases pulmonaires en lâcher de ballon	Métastases fémorale et sacrée	Compression cervicale	FE
B I O L O G I E	P.B.I.	BEI : 8 mcg	12,6 µg % ml		196
	M.B.	+ 62 %	+ 26 %	+ 65 %	+
	Cholestérol				2,
	Reflexogramme achilléen	160 ms		160 ms	300
	Fixation thyroïdienne	6ème heure : 46 % 24ème heure : 37 %	24ème heure : 56 %	Maximale à la 6ème heure	2er 24er
	Activité LATS			Activité TSH négative	Act
Cartographie : Fixation thyroïdienne homogène +		Nodule froid isthmique	Nodule froid droit + métastases fixantes	Lobe droit très hypofixant.	Zon ve du
Traitement		1960 : ATS 1961 : 50 mC I ¹³¹ 1962 : 10 mC I ¹³¹	Non précisé	Non précisé	Pas opé
Chirurgie		1961 : refus de chirurgie 1962 : biopsie exérèse du nodule isthmique	Thyroïdectomie totale	Thyroïdectomie totale	Thy gau tot. + e
Histologie		Biopsie 1962 : Carcinome orthoplasique probable	Cancer trabéculaire	Epithélioma atypique nombreuses lymphangites néoplasiques	Car HUR lai nom lai
Evolution		Euthyroïdie après IRA en 1961 1 an 1/2 après : décès sans cause évidente certaine	Iode 131 Survie connue 2 ans	Non précisée	Opo réc oss sur à 5

RADI 1970 60	HARTEMANN 1972 Cas n° 1 F 82	HARTEMANN 1972 Cas n° 3 F 71	GUINET 1972 Cas n° 3 H 49
itre depuis 12 ans 5 : Basedow traité par Iode 131 : 14 mC	Aucun	Goître depuis 2 ans	Aucun
.. 1965 : hyperthyroï- e 3 mois avant apparition métastases	Hyperthyroïdie + Cancer	1966 : Hyperthyroïdie + Cancer	1970 : Hyperthyroïdie + Cancer
+	-	+	-
ffus vasculaire	Tuméfaction droite	Tuméfaction baso-lobaire gauche dure	Nodulaire baso-lobaire droit
/. 1966 : Métastase sternale (biopsie 5.2.66)	Adénopathies cervi- cales droites	Adénopathies cervi- cales et sus-clavi- culaires droites	Adénopathies cervica- les bilatérales Métastase médiasténale
56 29,8 µg % ml	10 µg % ml		10,8 µg % ml
37 %			
04 g/l	1,92 g/l		
0 ms	160 ms	130 ms	200 ms
ne heure : 20 % ne heure : 37 %	1ère heure : 25 % 24ème heure : 41 %	1ère heure : 30 % 24ème heure : 51 %	6ème heure : 59 % 24ème heure : 62 %
NEGATIVE ivité TSH négative	NEGATIVE		NEGATIVE
e hypofixante au ni- au du bord externe lobe gauche	Plage froide à la partie externe du lobe droit	Zone froide basolobaire gauche	Zone hypofixante basolobaire droite et isthmique
de traitement pré- ratoire	Non précisé	Chirurgie contre- indiquée - Iode 131	Non précisé
roïdectomie totale che et médiane, sub- ale droite xérèse métastase	Hemithyroïdectomie + curage ganglion- naire	Biopsie ganglionnaire	Thyroïdectomie totale + curage ganglionnaire cervical
cinome a cellules de THLES trabéculo-vésicu- re . Métastase : carci- e thyroïdien vésicu- re métastatique	Carcinome indifféren- cié tissu hyperactif paratumoral	Biopsie : ADP métas- tatiques d'un adéno- carcinome microvési- culaire thyroïdien	Carcinome vésiculo- papillaire ADP : métastatiques d'un carcinome vésiculo- papillaire
thérapie idive de métastases eusses 5 ans après vie connue supérieure ans	Irradiation intersti- tielle + opothérapie Décès 4 mois après l'intervention par compression trachéale + métastase pulmonai- re	Opothérapie nécessaire 1966 : métastase fixan- te à la base du nez, non fixante au niveau d'une cote 1968 : envahissement médiastino-cervical important. Pas de précision ulté-	Opothérapie Iode 131 3 cures sous TSH Survie 1 an Evolution ultérieure non connue

- 2 - Hyperthyroïdie basedowienne avec nodule froid à la cartographie, ce nodule évoquant cliniquement le cancer.

Les observations de ce type sont résumées dans le tableau B

Il s'agissait dans tous les cas d'une maladie de Basedow, avec exophtalmie dans trois cas sur sept.

Nous reproduisons les données synthétiques dans le tableau ci-dessous.



SEXE	5 femmes 2 hommes
AGE	de 49 ans à 82 ans âge moyen de 63 ans
ANTECEDENTS	1 maladie de Basedow ancienne, traitée par radiothérapie à 20 ans 3 goîtres anciens 3 cas : sans antécédent
PREMIERE MANIFESTATION	2 fois : l'hyperthyroïdie 4 fois : hyperthyroïdie et cancer simultanément 1 fois : le cancer
EXTENSION CANCEREUSE	3 cas : métastases viscérales (1 pulmonaire, 2 osseuses) 3 cas : adénopathies cervicales 1 cas : compression trachéale
CANCER	4 cas : nodulaire palpable 2 cas : tuméfaction plus diffuse 1 cas : non palpable
CHIRURGIE	3 thyroïdectomies totales dont 2 avec curage ganglionnaire 1 thyroïdectomie subtotale + exérèse d'une métastase sternale 1 hémithyroïdectomie + curage ganglionnaire 2 cas : pas de chirurgie, mais seulement biopsie au niveau du cancer ou d'une adénopathie cervicale
HISTOLOGIE DU CANCER	1 carcinome orthoplasique probable 1 épithélioma atypique 1 carcinome indifférencié 1 carcinome trabéculaire 1 carcinome trabéculo-vésiculaire 1 carcinome vésiculo-papillaire 1 carcinome microvésiculaire (biopsie adénopathie)
EVOLUTION	2 décès, (4 mois et 18 mois après l'intervention) 3 survies connues de plus de 2 ans, dont 1 supérieure à 5 ans 1 survie connue supérieure à 1 an 1 cas : sans précision



T A B L E A U C

HYPERTHYROIDIE BASEDOWIENNE SANS AUCUNE SUSPICION

AUTEUR	ANNEE	PIERON 1965	BLONDEAU 1976
SEXE	AGE	F 69 ans	Cas n° 6 46 ans
Antécédents		1961-62 image pulmonaire suspecte 1963 condensation chronique suspecte du lobe pulmonaire moyen	Aucun
Première manifestation		1961 : Métastases pulmonaires non identifiées comme telles	Hyperthyroïdie
EXOPHTALMIE		-	+
CARACTERES DU GOITRE		Pas de goître	Goître diffus régulier
Extension Cancéreuse		Métastases pulmonaires	Aucune
BIOLOGIE	M.B.	+ 62 %	NON PRÉCISÉE
	cholestérol	1,40 g/l	
	Fixation thyroïdienne	3ème heure : 87 % 48ème heure : 62 %	
Cartographie : fixation		Homogène	Homogène
Traitement		AVRIL 63 : 6,5 mC Iode 131	ETE 1971 : ATS
Chirurgie		Pas de chirurgie	Thyroïdectomie subtotale bilatérale 31.1.72
Histologie		Autopsie : mai 64 découverte d'un carcinome papillaire droit. Métastases pulmonaires papillaires et vésiculo-papillaires.	1 carcinome vésiculo-trabéculo-papillaire mal limité. Tissu thyroïdien para-cancéreux hyperplasie hyperfonctionnelle diffuse + quelques adénomes bénins peu actifs.
Evolution		Janvier 64 : O.A.P. Euthyroïdie : après IRA Avril 64 : insuffisance cardiaque globale Mai 64 : DECES.	Opothérapie Euthyroïdie (2 ans de recul)

BLONDEAU 1976 Cas n° 7 H 36 ans	BLONDEAU 1976 cas n° 8 F 26 ans
Aucun	Aucun
Hyperthyroïdie	Hyperthyroïdie
-	+
Goître volumineux diffus régulier	Goître diffus régulier
Aucune	Aucune
NON PRÉCISÉE	NON PRÉCISÉE
NON PRÉCISÉE	NON PRÉCISÉE
NON PRÉCISÉE	NON PRÉCISÉE
Homogène	Homogène
ATS B bloquants	ATS
Intervention le 14.2.72 sans précision.	15.2.73 Thyroïdectomie subtotale
Carcinome nodulaire bien encapsulé trabéculo-vési- culaire à cellules oncocy- taires dans lobe gauche. Tissu thyroïdien para- cancéreux: Hyperplasie hyperfonction- nelle diffuse.	Petit nodule carcinomateux trabéculo-vésiculaire bien encapsulé dans lobe droit. Tissu thyroïdien para-cancéreux hyperplasie hyperfonctionnelle diffuse.
FEV. 73 récidence hyperthyroï- die. Euthyroïdie sous ATS Evolution favorable (3 ans de recul).	Opothérapie Evolution favorable.

- 3 - Hyperthyroïdie basedowienne sans aucune suspicion clinique ni scintigraphique de cancer associé, et découverte purement histologique du cancer.

Les observations de ce type sont résumées dans le tableau C.

Il faut remarquer que nous avons classé dans ce tableau :

- l'observation de PIERON (113), bien que faisant état de métastases pulmonaires, car ces dernières n'ont été identifiées comme telles qu'à l'examen nécropsique, et n'ont à aucun moment fait évoquer l'existence d'un cancer thyroïdien.

- et l'observation 6 de BLONDEAU (15) qui révélait à l'examen anapathologique un goître multinodulaire mais non décelable ni cliniquement, ni scintigraphiquement.

Il s'agissait dans tous les cas d'une maladie de Basedow avec exophtalmie dans deux cas sur quatre.



SEXE	3 femmes 1 homme
AGE	26 ans à 69 ans âge moyen : 44 ans
ANTECEDENTS	1 cas : image pulmonaire suspecte mais non identifiée comme métastase. 3 cas : aucun antécédent
PREMIERE MANIFESTATION	3 cas : hyperthyroïdie 1 cas : métastase pulmonaire
CHIRURGIE	2 thyroïdectomies subtotales 1 cas : pas de chirurgie 1 cas : non précisée
HISTOLOGIE DU CANCER	1 carcinome papillaire métastases papillaires et vésiculo- papillaires 1 carcinome vésiculo-trabéculo-papil- laire 2 carcinomes vésiculo-trabéculaires
EVOLUTION	3 fois : favorable (26 - 36 - 46 ans) 1 fois : décès un an après la cure d'iode radioactif, par insuf- fisance cardiaque globale



Il faut remarquer que si l'on ne tient pas compte de l'observation rapportée par PIERON (113), puisque l'on sait, à postériori, que la malade présentait des métastases pulmonaires on peut noter que :

- l'âge moyen est de 36 ans, c'est-à-dire inférieur à l'âge de découverte du cancer thyroïdien en général.

- l'évolution a été favorable dans les trois cas.

C - Interprétation des résultats globaux concernant l'association maladie de Basedow-cancer thyroïdien

Notre étude porte sur 18 observations.

La prédominance féminine (78 %) est de l'ordre de celle que l'on a dans le cancer thyroïdien, de même pour l'âge moyen (52 ans). On ne retrouve la notion de goître ancien que dans 5 cas, dont 1 dans le cadre d'une maladie de Basedow ancienne, alors que dans 9 cas il n'y avait aucun antécédent.

Dans les 2/3 des cas l'hyperthyroïdie est la première manifestation.

L'exophtalmie se rencontre dans 40 % des cas.

L'examen histologique a révélé :

16 cancers orthoplasiques sur 18 cas (89 %)
1 seul cancer indifférencié
1 épithélioma atypique

Le pronostic ne peut être estimé, car nous manquons de recul, ou de précision sur l'évolution à long terme dans le plupart des observations.

D - Discussion

La coexistence au sein d'une glande thyroïde d'un carcinome constitué de cellules néoplasiques non fonctionnelles, et d'une hyperplasie hyperfonctionnelle diffuse du reste du parenchyme, pose, du point de vue pathogénique le problème de l'existence éventuelle d'une relation entre ces deux affections.

Plusieurs hypothèses ont été avancées à ce sujet, nous nous proposons de les réunir dans ce paragraphe, en développant en particulier la théorie très discutée de l'hyperthyroïdie para-néoplasique, ce qui nous permet d'aborder le problème de l'hyperthyroïdie associée aux cancers extrathyroïdiens.

1 - La notion d'hyperthyroïdie paranéoplasique

Nous commencerons par développer cette conception séduisante, mais, comme on le verra, plus pour la remettre à sa place et montrer qu'elle ne paraît pas s'appliquer au sujet de notre étude.

C'est DE GENNES et BRICAIRE (36) qui, en France, ont été les premiers à attirer l'attention sur l'hyperthyroïdie paranéoplasique en 1956.

Depuis de nombreuses observations ont été publiées concernant des hyperthyroïdies associées à des cancers tant **extrathyroïdiens** que thyroïdiens.

LINQUETTE et LEPRAT (92), en 1965, ont donné la définition des syndromes endocriniens paranéoplasiques :

"Il s'agit de manifestations cliniques ou biologiques dues à la production anormale de substances ayant les propriétés des hormones physiologiques sécrétées par des tissus endocriniens. Les manifestations évoluent avec un cancer. La production anormale n'est pas directement le fait d'une tumeur ou d'éventuelles métastases fonctionnelles de la glande correspondante".

Dans ce cadre le cancer thyroïdien ne serait, par ordre de fréquence, que la quatrième cause d'hyperthyroïdie paranéoplasique. Les cancers les plus fréquemment concernés sont :

- les cancers digestifs
- les cancers bronchiques
- les hémopathies malignes
- les cancers thyroïdiens,

et plus exceptionnellement, les cancers : prostatique, mammaire, utérin et testiculaire (LEPRAT 1965, 90).

Pour donner un ordre d'idée nous citerons les cas colligés par DE GENES BRICAIRE et LEPRAT :

- 15 cancers digestifs
- 10 cancers bronchiques
- 7 hémopathies malignes
- 6 cancers de la thyroïde
- 5 cancers de la prostate
- 4 cancers du sein
- 2 cancers de l'utérus
- 1 cancer testiculaire (LEPRAT 1965, 90).

L'hyperthyroïdie paranéoplasique a été décrite actuellement dans une cinquantaine d'observations, 16 concernant des choriocarcinomes, les autres concernant des cancers variés dont le cancer thyroïdien. Ces hyperthyroïdies paranéoplasiques correspondent à un tableau clinique particulier qui a été décrit par les auteurs précédemment cités :

- il s'agit en général de sujets âgés, après 50 ans chez l'homme, après la ménopause chez la femme, c'est-à-dire un âge plus avancé que l'âge moyen de la découverte de l'hyperthyroïdie commune.

- l'hyperthyroïdie est rarement complète, présentant plus souvent un tableau de thyrotoxicose pure qu'un tableau de maladie de Basedow.

- de plus, si l'hyperthyroïdie est traitée il y a poussée évolutive néoplasique. Au contraire, l'excérèse du cancer guérit le patient de la thyrotoxicose.

- enfin, et surtout, il y a égalité des sexes dans ce groupe ce qui n'est absolument pas le cas dans les autres affections thyroïdiennes.



Plusieurs mécanismes pathogéniques ont été évoqués pour expliquer cette hyperthyroïdie paranéoplasique.

Tout d'abord deux idées furent rejetées :

- La coïncidence entre les deux affections :

La notion de simple coïncidence entre une hyperthyroïdie commune et un cancer a été éliminée en raison des caractères cliniques particuliers de l'hyperthyroïdie paranéoplasique et de la fréquence masculine trouvée dans ce groupe.

DE GENNES et BRICAIRE : "s'agit-il d'une simple coïncidence où se juxtaposeraient du seul fait du hasard affection maligne et hyperthyroïdisme ? Nous ne le pensons pas ; le nombre de cas recueillis nous semble trop important en regard de la relative rareté des syndromes basedowiens chez l'homme à cette époque de la vie".

Ces auteurs, tout en admettant une relation de causalité entre les deux affections, ne proposèrent pas immédiatement de lien physiopathologique à la notion d'hyperthyroïdie paranéoplasique.

- l'hyperthyroïdie favoriserait le développement du cancer : on pourrait concevoir que l'hyperthyroïdie favorise l'évolution des processus malins chez les sujets prédisposés, par l'âge notamment. Cette opinion a été défendue en particulier par BOUDIN (18).

Là encore on se heurte à la même question : pourquoi ne s'agit-il pratiquement jamais de maladies de Basedow classiques ?

De plus, d'importantes études statistiques (LOESER, 94, BOGARDUS et FINLEY, 16) s'inscrivent, au contraire, en faveur du rôle freinateur de l'hormone thyroïdienne vis-à-vis du développement du cancer.

Les travaux de LOESER montrent que l'augmentation de l'hormonémie thyroïdienne s'accompagne d'une tendance décroissante du développement des tumeurs.

Enfin, le traitement intempestif de l'hyperthyroïdie est souvent suivi d'une extension néoplasique locale ou métastatique.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques furent proposés successivement :

- BOUDIN (19) : suggère que l'hyperfonctionnement thyroïdien serait secondaire à un besoin accru de thyroxine consommée par les cellules cancéreuses.

- BERTRAND (11) : émettait l'idée que l'hyperthyroïdie serait une réaction de défense de l'organisme destinée à permettre une augmentation de l'oxydoréduction au niveau des tissus sains. Il la critiquait lui-même en constatant la très faible incidence d'hyperthyroïdie associée au cancer en regard de la fréquence de ce dernier.

- Le mécanisme le plus couramment retenu actuellement expliquant l'hyperthyroïdie paranéoplasique est la sécrétion par le cancer d'une **substance** thyroïdostimulante.

Nous ne reprendrons pas en détail la description des nombreuses observations déjà publiées.

Nous citerons dans le groupe des choriocarcinomes avec hyperthyroïdie : ODELL (106) qui rapporte 7 observations de tumeur trophoblastique associée à un tableau de thyrotoxicose pure avec confirmation biologique (augmentation du PBI, du BEI et de la fixation thyroïdienne), et, test de freination négatif. Dans deux observations les taux de TSH furent dosés et trouvés élevés.

La recherche de substance thyroïdostimulante dans la tumeur a été positive chez deux patients. ODELL a mis en évidence un facteur de même poids moléculaire que la TSH hypophysaire, mais immunologiquement différent.

- STEIGBIGEL (131) rapporte une observation de tératome testiculaire avec hyperthyroïdie clinique et biologique non freinable, activité TSH plasmatique élevée, et, disparition de tous les signes sous chimiothérapie antimitotique.

- WINAND (145) : a isolé dans le plasma d'un sujet porteur d'un choriocarcinome métastasé une substance thyroïdostimulante différente de la TSH et du LATS.

- TURPIN (137) dénombre d'autre part 15 cas de mûles hydatiformes s'accompagnant d'une hyperthyroïdie au moins biologique, disparaissant dans tous les cas après évacuation de la mûle.

Dans un de ces cas HERSHMAN (73) a isolé, dans le plasma et dans la tumeur, une substance thyroïdostimulante biologiquement et immunologiquement différente de la TSH hypophysaire, de la TSH placentaire et du LATS.

Dans le groupe des hyperthyroïdies paranéoplasiques par cancers autres, la sécrétion par la tumeur d'un stimulateur thyroïdien n'a jamais pu être démontrée. HENNEN (71) est le premier à avoir prouvé la présence dans un épithélioma bronchique de type épidermoïde peu différencié, et dans ses métastases, d'un facteur semblable physico-chimiquement, biologiquement et immunologiquement à la TSH hypophysaire humaine. Ce patient ne présentait pas d'hyperthyroïdie clinique et n'a pas eu de contrôle biologique. Enfin, CODACCIONI (26) présente l'observation d'une femme ayant un cancer du sein associé à une hyperthyroïdie avec augmentation de la TSH plasmatique et activité LATS nulle. Après traitement par iode radioactif de l'hyperthyroïdie le taux de TSH plasmatique a diminué.

Les bases de l'hyperthyroïdie paranéoplasique étant posées, le problème est de savoir si l'association hyperthyroïdie cancer thyroïdien entre dans ce cadre.

Si à la suite des travaux de DE GENNES et BRICAIRE, plusieurs auteurs soutinrent cette idée, il semble qu'actuellement certains s'en éloignent comme le montrent les publications récentes.

On peut noter par ailleurs, que cette théorie n'a jamais été admise dans les pays anglo-saxons. En effet plusieurs arguments s'y opposent :

- du point de vue clinique :

Si la notion d'âge varie, on ne retrouve pas dans les diverses études, la nôtre comprise, la rareté du Basedow, ni surtout, l'égalité des sexes. Il y a au contraire une nette prédominance féminine de l'ordre de celle de la maladie de Basedow.

- du point de vue biologique :

On n'a jamais mis en évidence la sécrétion, au cours de l'évolution d'un cancer thyroïdien, d'une substance thyroïdostimulante. On pourrait suggérer, comme HARTEMANN (70), qu'un tel facteur, s'il existe, serait "consommé" sur place du fait de la contiguité des deux tissus et qu'on ne puisse ainsi le retrouver dans la circulation. Cependant ASH et MARTIN (4), en 1968, n'ont pas trouvé d'activité TSH au sein du cancer thyroïdien de leur patient. HARTEMANN envisage et critique, toujours dans ce cadre, un autre mécanisme. Il suggère que la mise en circulation par le cancer de composés antigéniques déclenche un processus immunologique conduisant à la production de LATS responsable de l'hyperthyroïdie.

En fait, dans tous les cas où l'activité LATS a été recherchée, les résultats se sont avérés négatifs.

On voit ainsi que la notion d'une hyperthyroïdie paranéoplasique avec mise en évidence dans la circulation d'une substance thyroïdostimulante, ne peut être envisagée que dans un nombre limité de cas : choriocarcinomes, tératomes, mûles hydatiformes.

En réalité cela correspond à un fait très particulier : la sécrétion par le tissu trophoblastique d'une substance thyroïdostimulante, analogue ou peu différente de l'hormone chorionique placentaire. De sorte que dans ces cas de tumeur d'origine placentaire, l'existence d'une hyperthyroïdie concomitante, plutôt que paranéoplasique, ne saurait étonner. Cette conception a été envisagée dans le cadre du cancer thyroïdien avec hyperthyroïdie, mais le mécanisme n'a jamais été retrouvé, et seuls quelques auteurs ont pu mettre en évidence du facteur LATS dans le sang circulant, mais cela a été controversé.



2 - l'hyperthyroïdie et le cancer thyroïdien seraient deux manifestations distinctes d'un même mécanisme : l'hyperstimulation thyroïdienne

Cette éventualité a souvent été assimilée à l'hypothèse : "l'hyperthyroïdie favorise le cancer", étudiée dans le cadre de l'hyperthyroïdie paranéoplasique et donc rejetée par les auteurs soutenant cette dernière théorie.

D'autres, comme MEISSNER (102) en 1968, et HARTEMANN (70) en 1972, l'ont reprise en s'attachant non pas à l'idée que l'hyperthyroïdie favoriserait en elle-même le cancer thyroïdien, mais à celle que ces deux affections seraient favorisées par un facteur commun.

MEISSNER énonce à ce sujet plusieurs arguments dont nous faisons état ci-après :

- il ne s'agit pas d'une coïncidence car les fréquences de cette association, données par PEMBERTON et BLACK (110) et OLEN (107), soutiennent la notion d'une relation entre les deux affections.

- notion de l'existence d'un facteur commun :

Dans l'induction tumorale expérimentale, chez l'animal, l'hyperplasie du tissu thyroïdien précède souvent le développement des tumeurs bénignes ou malignes, et par conséquent, on pourrait penser que ces deux processus procèdent d'une même cause, en particulier en ce qui concerne le cancer papillaire.

En effet il existe une grande ressemblance tant à l'échelon structural, qu'à l'échelon cellulaire entre le cancer papillaire et l'hyperplasie papillaire telle qu'on la rencontre dans la maladie de Basedow. MEISSNER en conclut que l'hyperplasie, en particulier basedowienne, a occasionnellement une signification précancéreuse.

Quant au mécanisme causal, HARTEMANN rappelle que la stimulation prolongée de la thyroïde chez l'animal peut induire une transforma-

tion néoplasique. Aussi suggère-t-il qu'un processus pathologique stimulant conduirait dans certains cas chez l'homme à un hyperfonctionnement d'une part, et à un cancer thyroïdien d'autre part.

Il rappelle en outre, que si une activité LATS élevée n'a jamais été prouvée dans le cadre de l'association étudiée, BONNYNS (17) dans une étude portant sur la mise en évidence de ce facteur en pathologie humaine a donné une réponse positive dans 14 % des cancers thyroïdiens, contre 8 % dans la population générale.

Mais, dans le cas où un tel facteur favorisant commun existerait, HARTEMANN s'étonne de la rareté de l'association, en regard de la fréquence de l'hyperthyroïdie.

On pourrait suggérer un effet de compétition entre les deux affections ; ou invoquer le rôle freinateur de l'hormone thyroïdienne sur le développement cancéreux mis en évidence par LOESER (94), et expliquant la grande latence de certains cancers thyroïdiens.

La discussion, quant au rôle effectif de l'hyperthyroïdie sur le développement du cancer, est rendue difficile par l'existence de notions contradictoires.

Ainsi WANELO (141) en 1966, recensait plus de tumeurs malignes chez les hypothyroïdiens que chez les hyperthyroïdiens.

SOKAL (129), par extrapolation de ses résultats, tendait à montrer que le cancer thyroïdien est 20 fois plus fréquent chez les hyperthyroïdiens.

3 - La notion d'hyperthyroïdie "juxta-néoplasique"

Ce terme est dû à GUINET (66) et recouvre en fait la notion de coexistence fortuite des deux affections.

C'est l'hypothèse la plus ancienne. Elle a longtemps été délaissée puis semble bénéficier aujourd'hui, devant le manque d'arguments décisifs expliquant l'une ou l'autre des propositions précédentes, d'un regain d'actualité (GUINET 66, BLONDEAU, 15).

Pour GUINET, et sans que cela soit la seule possibilité qu'il retienne, on peut très bien envisager la coexistence des deux affections au sein d'une même thyroïde, évoluant en toute indépendance et se séparant l'une de l'autre en chronologie et en topographie.

Le cancer se présente dans les termes qu'on lui connaît habituellement, le problème est celui de son identification au sein d'une thyroïde hyperplasique. Ce cancer est en général bien différencié, vésiculaire, trabéculo-vésiculaire, ou papillaire et présente une grande latence évolutive susceptible de se prêter à une découverte histologique fortuite. Le cancer précède l'hyperthyroïdie, il se développe au sein d'une glande normale qui a tout loisir pour subir une éventuelle greffe d'un processus basedowien.

4 - Le cancer serait secondaire au traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radioactif

Cette hypothèse est différente des précédentes en ce qu'elle ne pose pas le problème de la concordance entre les deux affections, mais celui de savoir si la radioactivité distribuée à titre thérapeutique est responsable de la transformation néoplasique secondaire ou si initialement le cancer minuscule est passé inaperçu.

Le potentiel cancérigène de l'iode 131 a été très souvent discuté, il n'existe aucune preuve formelle pour l'affirmer ni pour l'infirmier. Nous citerons dans ce paragraphe quelques arguments en faveur de cette hypothèse que nous discuterons ensuite.

C'est SHELIN (127) en 1959 qui a évoqué le premier le rôle éventuel de l'iode 131 dans la genèse d'un carcinome thyroïdien. L'étude de

SHELINE portait sur 213 patients traités par iode radioactif pour goître diffus toxique entre mai 1945 et juillet 1953. Cinq à dix ans après ce traitement des nodules thyroïdiens sont apparus chez 3 des 18 patients de moins de 20 ans, et 2 d'entre eux faisaient partie des 5 qui avaient été traités avant l'âge de 10 ans. Dans un cas, une jeune fille de moins de 20 ans, le traitement radioactif fut suivi huit ans plus tard de l'apparition de 3 nodules bien encapsulés, 2 furent classés adénomes bénins folliculaires, le troisième en raison d'un envahissement de la capsule fut classé comme adénome malin ou carcinome (low grade).

Par ailleurs SHELINE notait, dans le groupe des 195 patients de plus de 20 ans ayant suivi le même traitement, l'apparition de nodules chez deux d'entre eux mais après un délai beaucoup plus court (1 an et 15 mois) sans suspicion de cancer.

GUINET (66) en 1972 recensait 8 cas où le rôle de l'iode radioactif pouvait être mis en cause (observations de SHELINE 127, KARLAN 83, BURKE 22, BAKER 6, STAMLER 130, LIMA 91, MAC DOUGALL 96, HAMBURGER 67).

Tous les malades étaient du sexe féminin. Les âges étaient variés : 4 sujets de moins de 26 ans, dont deux enfants, les autres étaient âgés de 32, 52, 60 et 62 ans.

Dans cinq cas et quel que fut l'âge de la malade, le délai d'apparition du cancer après l'iode radioactif était de 8 à 12 ans, dans les trois autres cas : 2 ans, 3 ans et 9 mois, 4 ans. Il y avait 5 cancers folliculaires dont trois avec envahissement métastatique ou ganglionnaire. L'hyperfonctionnement thyroïdien était diffus sauf dans un cas où il correspondait à un adénome toxique.

Dans un même ordre d'idée SHAPIRO (126) signale que dans sa série de 172 patients, 20 avaient reçu de l'iode 131 antérieurement

- 3 dans le groupe des cancéreux
- 17 dans le groupe des non cancéreux

Dans ce petit nombre l'apparition de carcinome au sein d'une thyroïde préalablement traitée par l'iode radioactif avait une fréquence double (15 %) de celle du groupe des non traités.

Enfin, sur le plan expérimental POTTER (117) a démontré l'induction du carcinome de la thyroïde chez le rat avec des doses minimales d'iode 131.

Ces constatations sont à rapprocher de celles de PIFER et HEMPELMAN (114) qui ont constaté une fréquence de cancer thyroïdien légèrement supérieure chez les sujets qui avaient reçu une irradiation thérapeutique de la face et du cou, en regard de la fréquence dans la population générale,

Ces cancers sont apparus après un délai de 8 à 10 ans, et étaient, en général, de type papillaire.

Mais MEISSNER (102) remarque que les observations de ce genre chez les sujets ayant été irradiés à l'état adulte même avec de fortes doses de rayons X sont très rares.

D'autre part, il rapporte que 10 ans après une exposition à l'iode 131, et d'autres isotopes radioactifs comme composants d'une émission radioactive, les populations de "Rongelap and Utrecht Islands" ont présenté des nodules thyroïdiens (CONARD, 28). La dose était d'environ 300 rads pour la thyroïde d'adulte et de 700 à 1 400 pour celle d'enfant. Pratiquement tous les nodules se sont trouvés chez les enfants, mais aucun n'a été l'objet d'un développement néoplasique.

5 - Conclusion

Au total, pour séduisantes que puissent être les hypothèses faisant dépendre les deux maladies d'un mécanisme commun, ou faisant de l'une la conséquence du développement ou de certaines modalités thérapeutiques de l'autre, la simple relation de coïncidence ne peut être actuellement écartée, dans l'attente d'études statistiques longitudinales bien documentées.

C'est donc en fonction de cela que, dans le cadre de la maladie de Basedow qui seule a été envisagée jusqu'à maintenant, la conduite pratique peut être fixée.

Le nodule froid associé à une glande thyroïde, par ailleurs homogène et hyperplasique, reste suspect d'être un cancer, et la découverte histologique d'un cancer sur une pièce de thyroïdectomie pour goître basedowien reste une surprise, comme la découverte insoupçonnée d'un cancer lors de l'examen histologique méthodique de thyroïdes apparemment normales, prélevées par autopsie.

Le problème restant est celui des critères anatomopathologiques formels de dégénérescence au sein d'une thyroïde basedowienne, puisque dans ces cas il faut envisager de façon définitive un traitement freinateur.

Lorsque le cancer est évident cliniquement et s'associe à une hyperthyroïdie basedowienne le problème est de choisir un traitement de la thyrotoxicose qui n'entraîne pas une hyperstimulinie et permette de conduire rapidement à une thyroïdectomie totale.

II - Adénome toxique et cancer thyroïdien

A - Sélection et exposé des observations de la littérature

1 - Critères de sélection

L'adénome toxique répond actuellement à une définition scintigraphique ; citons celle donnée par LE GUELLEC (88) :

"L'adénome toxique est une tumeur thyroïdienne encapsulée, bénigne, autonome, hypersécrétante et extinctive, dont l'expression scintigraphique peut se résumer à une image arrondie ou ovalaire, bien limitée, tranchant sur la plage claire du parenchyme normal qui, mis au repos, ne fixe plus l'iode marqué".

Il règne malheureusement une certaine confusion dans la littérature entre les notions cliniques de nodule et de goître nodulaire toxiques, et les notions scintigraphiques d'adénome toxique, de nodule chaud et de nodule hyperfixant.

Plusieurs tentatives de clarification ont été faites, en particulier aux Etats Unis (MEADOWS, 99 ; DUCASSOU, 47). LINQUETTE (92), reprenant ces travaux, distingue scintigraphiquement :

- des nodules "très chauds" (hot nodule) qui sont autonomes et extinctifs et dont certains sont désignés "adénome toxique" quand ils s'accompagnent d'une hyperthyroïdie clinique.

- des nodules chauds (warm nodule) non totalement extinctifs et en voie d'autonomisation.

Notre étude portant sur l'association d'un hyperfonctionnement thyroïdien localisé, adénomateux, et d'un cancer thyroïdien, pour simplifier, nous avons considéré comme adénome toxique tout nodule scintigraphiquement autonome et hyperfixant s'accompagnant d'une extinction du reste du parenchyme thyroïdien, même s'il n'y avait pas de signes cliniques de thyrotoxicose.

Le problème de la distinction entre cancer thyroïdien associé à un adénome toxique et cancer thyroïdien au sein d'un goître multinodulaire avec hyperfonctionnement focalisé, a été résolu de façon arbitraire. En effet l'adénome toxique s'accompagne parfois, une fois sur quatre pour GARNIER (56), d'une autre lésion thyroïdienne ce qui compliquait la classification.

Nous n'avons considéré comme multinodulaire que les cas où le goître était très remanié, bosselé, avec pour critère principal une hétérogénéité diffuse de la glande thyroïde à la scintigraphie.



AUTEUR	ANNEE	Adénome et cancer distincts	Cancer au sein de l'adénome	Histologie du Cancer
MOLNAR H (104)	1958 28	X	X	Lobe gauche : zones hyperplasiques contenant un adénocarcinome sclérosant. Lobe droit : 1 adénome colloïde + 1 petit adéno- carcinome papillaire.
MEADOWS ? (99)	1961 ?		X	Carcinome papillaire
BECKER F F (10)	1963 21 23		X X	Carcinome papillaire Carcinome papillaire
BARBIER F (7)	1969 50	X		1 adénome toxique inférieur droit 1 carcinome vésiculaire supérieur droit 1 cancer vésiculo-papillaire nodule gauche froid Isthme tissu normal.
BARRE F (8)	1970 42		X	Bourgeons tubulo-papillaires suspects et envahis- sment vasculaire.
GUINET TOURNIAIRE F F F (65)	1971 55 59 45	X	X X	Carcinome trabéculo-vésiculaire Carcinome orthoplasique vésiculo-trabéculaire Carcinome très orthoplasique vésiculo- trabéculaire
GUINET n° 3 F (66)	1972 54		X	Carcinome à dominante trabéculaire avec rares structures vésiculaires volumineux embol vasculaire.
FUJIMOTO F (54)	1972 27		X	Carcinome papillaire enchassé dans adénome folliculaire
LE GUELLEC F (88)	1973 56		X	Epithélioma trabéculo-vésiculaire
LINQUETTE H F F F (92)	1974 44 50 26 65		X X X X	Epithélioma vésiculaire bien différencié Epithélioma vésiculeux Adénome vésiculaire et papillaire en transfor- mation maligne de type papillaire. Epithélioma de type mal défini.
DEJEAN F F (39)	1974 44 53		X X	Epithélioma à cellules claires Epithélioma vésiculaire
BLONDEAU n° 9 et 11 F F (15)	1976 56 41	X	X	Carcinome vésiculo-papillaire Carcinome papillaire

Les autres cas sont considérés comme adénome toxique.

En ce qui concerne le cancer nous n'avons fait état que des cas où il y avait eu intervention chirurgicale avec confirmation histologique de l'existence d'un cancer thyroïdien primitif.

Nous n'avons repris dans la littérature dont nous disposons que les publications comportant une description détaillée des éléments cliniques, biologiques et surtout scintigraphiques et histologiques, éliminant celles qui ne faisaient que citer l'existence de l'association adénome toxique - cancer thyroïdien.

2 - Les observations de la littérature

Ces observations sont rapportées dans le tableau XI.

Du fait de nos critères de sélection quelques observations détaillées n'ont pas été retenues.

Ainsi celles de SAVOIE (123), en 1962, et de SIMONIN (128), en 1970 ont été éliminées en raison du manque de précisions histologiques. Ces deux auteurs rapportaient deux cas d'adénome toxique traités par IRA et apparition secondaire de métastases.

SUSSMAN rapporte l'observation d'une fillette de six ans, présentant un goître unilatéral droit depuis l'âge de un an, et un tableau de thyrotoxicose d'apparition récente associé à une modification du goître. L'hyperthyroïdie était évidente cliniquement et biologiquement. Le goître droit était lisse et rénitent ; aucun tissu thyroïdien n'était palpé à gauche ; l'hyperthyroïdie n'avait pas régressé sous traitement iodé et ATS. A la scintigraphie on notait une fixation importante au niveau du lobe droit, le lobe gauche était non fixant, même après une stimulation par TSH exogène pendant deux jours. La fillette fut traitée par METHIMAZOLE. Une euthyroïdie fut obtenue au troisième mois. Une



thyroïdectomie totale fut alors pratiquée. Le lobe gauche était hypotrophé et présentait deux nodules.

Histologie : cancer mixte folliculaire et papillaire occupant tout le lobe droit et deux cancers nodulaires papillaires bien encapsulés dans le lobe gauche.

Cette observation montre donc un tissu cancéreux hyperfixant à la scintigraphie (lobe droit), mais qui ne répond pas aux critères scintigraphiques d'adénome toxique (pas de réactivation du lobe gauche sous TSH). Nous ne l'avons donc pas intégrée dans notre tableau.

Nous avons considéré l'observation rapportée par ALBEAUX FERNET (1) comme faisant état d'un adénome toxique associé à un cancer contro-latéral en raison de ses caractères scintigraphiques. En effet, la première image montre un lobe droit fixant, un lobe gauche non fixant ; et l'image scintigraphique, après stimulation par TSH, montre une réactivation de la partie inférieure du lobe gauche, faisant apparaître un véritable nodule froid au pôle supérieur.

D'autre part, notre choix a été étayé par l'histologie qui a établi la nature cancéreuse du nodule froid gauche et qui révèle la nature adénomateuse du lobe droit sans véritablement trancher entre goître hyperplasique adénomateux et adénome véritable.

Nous ne l'avons pas fait figurer dans notre tableau en raison de l'incertitude qui persistait quant à la nature primitive ou secondaire de la tumeur.

Nous rappellerons que LE GUELLEC (88), en 1973, dénombrait 25 cas d'association adénome toxique - cancer thyroïdien ; LINQUETTE (92), en 1974 en a décrit 4, et DUCASSOU (47), en 1975 en rapportait 5 dans une étude portant sur 130 sujets thyroïdectomisés pour adénome toxique.



T A B L E A U D
=====

ADENOME TOXIQUE ET CANCER ASSOCIE VEC II

AUTEUR	ANNEE	BARBIER 1969	GUINET 1970	
SEXE	AGE	F 50 ans	F Cas n° 1 55 ans	F
CLINIQUE		Euthyroïdie 1 nodule supérieur droit dur + 1 nodule mou gauche	Hyperthyroïdie 2 nodules volumineux : 1 droit, 1 gauche dur	Hype Nodu
SCINTIGRAPHIE	Simple	Image d'adénome toxique inférieur droit ne se superposant pas au nodule droit palpable	Adénome toxique droit non totalement extinctif 1 nodule gauche froid	Imag gauc
	Après TSH	Fixation diffuse sauf au niveau des deux nodules palpables : deux nodules froids	Fixation diffuse même au niveau du nodule gauche	Rêha
HISTOLOGIE		Adénome hyperfonctionnel à droite 1 carcinome vésiculaire droit 1 Carcinome vésiculopapillaire gauche Isthme : tissu normal	Nodule gauche : Carcinome trabéculovésiculaire Nodule droit : adénome folliculaire avec zones calcifiées + 1 nodule isthmique vésiculaire + 1 nodule supérieur gauche	Caro
LOCALISATION DU CANCER		2 cancers distincts de l'adénome	Cancer controlatéral	Canc
DIVERS		Radiothérapie cervicale trois ans auparavant pour arthrose Thyroïdectomie totale droite, subtotale gauche	Radiothérapie à 20 ans sur goître. Lobectomie gauche. Isthmectomie + énucléation du nodule droit	Lobe et t
METASTASE		Métastase osseuse non fixante	Aucune	Auci

FUJIMOTO 1972 27 ans	LINQUETTE 1974 Cas n° 2 F 50 ans	LINQUETTE 1974 Cas n° 3 F 26 ans
orthyroïdie le gauche	Euthyroïdie Hypertrophie lobaire gauche	Euthyroïdie Nodule gauche et isthmique
Image d'adénome toxique le mais hétérogène	Hyperfixation lobaire gauche extinctive légèrement hétérogène	Image d'adénome toxique légèrement hétérogène, au niveau du nodule palpé
ablation du lobe droit	Réveil du parenchyme restant	Réveil du lobe droit
Adénome papillaire	Epithélioma vésiculeux encapsulé dans un lobe hyperfixant	Adénome vésiculaire et papillaire en transformation maligne de type papillaire.
Cancer au sein de l'adénome	Cancer au sein de l'adénome	Cancer au sein de l'adénome
Lobectomie gauche et isthmectomie	Lobectomie gauche et isthmectomie	Lobectomie gauche et isthmectomie
Aucune	Aucune	Aucune

B - Aspects scintigraphiques et topographiques

Il existe en fait deux aspects de l'association adénome toxique - cancer thyroïdien :

- le cancer et l'adénome peuvent être deux lésions distinctes.
- le cancer peut siéger au sein même de l'adénome.

1 - Les aspects scintigraphiques :

On peut donc envisager l'existence de deux types d'image cartographique évocatrice de cancer, en fonction de la localisation de ce dernier :

- existence d'une zone hypofixante en dehors de l'adénome, et révélée par l'acartographie après TSH, ou après ablation de l'adénome toxique.
- existence d'une zone hypofixante au sein de l'adénome, le nodule chaud est donc hétérogène.

En ce qui concerne ce deuxième aspect, il faut remarquer qu'il n'a pas une très grande valeur. En effet DUCASSOU (47) rappelle que l'adénome toxique bénin peut se manifester par une image nodulaire hétérogène en raison de la survenue fréquente, dans cette lésion, d'hémorragie, de nécrose, et de formation kystique.

Nous avons malgré tout tenté de distinguer deux types scintigraphiques en fonction de la présence ou de l'absence de telles images évocatrices.

Nous avons résumé sur le tableau D les observations avec image cartographique suspecte.



T A B L E A U E
=====

ADENOME TOXIQUE ET CANCER ASSOCIE

AUTEURS		MOLNAR 1958		MEADOWS 1961	
SEXE	ANNEE	AGE			
		H	28 ans	?	?
CLINIQUE		Hyperthyroïdie discrète 1 nodule gauche + 1 petit nodule droit		Hyperthyroïdie nodule ?	
SCINTIGRAPHIE	Simple	Image d'adénome toxique extinctif au niveau du nodule gauche		Image d'adénome toxique	
	Après TSH				
HISTOLOGIE		A gauche : adénome hyperfonctionnel contenant un cancer papillaire A droite : 1 adénome colloïde et 1 cancer papillaire		Carcinome papillaire	
LOCALISATION DU CANCER		1 cancer au sein de l'adénome à gauche 1 adénome et 1 cancer distinct à droite		Carcinome au sein de l'adénome toxique	
DIVERS		Thyroïdectomie totale gauche, subtotale droite			
MÉTASTASE		Aucune		Aucune	

BECKER 1963	BECKER 1963
F 21 ans	F 23 ans
Hyperthyroïdie	Euthyroïdie
1 nodule droit	1 nodule droit
Image d'adénome toxique droit.	Hyperfixation du lobe droit Lobe gauche non fixant
Adénome hyperfonctionnel	Adénome droit
Carcinome papillaire	Cancer papillaire partiellement encapsulé
Cancer au sein de l'adénome	Cancer au sein de l'adénome
Lobectomie droite Radioautographie : cellules néoplasiques non actives	Lobectomie droite Radioautohistographie : cellules néoplasiques non actives.
Aucune	Aucune

T A B L E A U E (suite 2)

ADENOME TOXIQUE ET CANCER ASSOCIE

SANS

ANNEE	GUINET 1970 Cas n° 2	GUINET 1970 Cas n° 3	BARRE 1970	
AGE	F 59 ans	F 45 ans	F 42 ans	F
DIAGNOSTIC	Hyperthyroïdie Gros nodule gauche	Euthyroïdie Gros nodule droit	Hyperthyroïdie 1 nodule droit	Euthyroïdie 1 nodule droit
Examen	Simple			
	Lobe gauche : image d'adénome toxique	Lobe droit : image d'adénome toxique	Image d'adénome toxique droit	Image d'adénome toxique droit
Après TSH	Post-opératoire : réhabilitation du lobe droit	Post-opératoire : imprégnation exclusive du lobe gauche	Fixation diffuse	Post-opératoire : réhabilitation du lobe droit
TOLOGIE	Carcinome vésiculotrabéculaire occupant tout l'adénome Pas de tissu normal	Carcinome vésiculotrabéculaire plurifocal au sein du tissu adénomateux	Carcinome avec bourgeons tubulopapillaires et envahissement vasculaire	Carcinome vésiculotrabéculaire plurifocal au sein du tissu adénomateux
ALISATION DU CANCER	Cancer au sein de l'adénome	Cancer au sein de l'adénome	Cancer au sein de l'adénome	Cancer au sein de l'adénome
TRAITEMENT	Enucléation simple	Lobectomie totale droite	Lobectomie droite	Lobectomie totale droite
RECURRENCE	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune

GUINET 1972 Cas n° 3 54 ans	LE GUELLEC 1973 F 56 ans	LINQUETTE 1974 Cas n° 1 H 44 ans
hyroïdie dule droit	Hyperthyroïdie Nodule inférieur gauche	Euthyroïdie Tuméfaction droite
ge d'adénome toxique t	Image de nodule toxique dans la partie moyenne du lobe gauche	Lobe droit hyperfixant extinctif
-opératoire : imprégnation eul lobe gauche	Fixation diffuse	Réveil du parenchyme restant
inome trabéculaire	Epithélioma trabéculovésicu- laire encapsulé au sein d'un tissu adénomateux mal limité + 2 nodules adjacents bénins	Epithélioma vésiculaire pseudo encapsulé au sein du lobe hyperfixant + 2 nodules : 1 droit, 1 isthmique microfolliculaires
er au sein de l'adénome	Cancer au sein de l'adénome	Cancer au sein de l'adénome
:tomie droite	Lobectomie gauche totale totalisation secondaire	Thyroïdectomie totale
e	Aucune	Aucune

T A B L E A U E (suite 3)

ADENOME TOXIQUE ET CANCER ASSOCIE

AUTEURS		ANNEE	LINQUETTE 1974 Cas n° 4		DEJEAN 1974	
SEXE	AGE		F	65 ans	F	44 ans
CLINIQUE			Euthyroïdie Gros nodule inférieur gauche surmonté d'un nodule plus petit		Hyperthyroïdie Nodule droit	
SCINTIGRAPHIE	Simple		Adénome toxique homogène inférieur gauche		Image d'adénome toxique droit	
	Après TSH		Réveil du parenchyme restant		Non précisée	
HISTOLOGIE			Epithélioma de type non précisé		Epithélioma à cellules claires au sein d'un adénome macro- vésiculaire colloïde	
LOCALISATION DU CANCER			Cancer au sein de l'adénome		Cancer au sein de l'adénome	
DIVERS			Thyroïdectomie totale		Lobectomie droite	
METASTASE			Adénopathies cervicales		Aucune	

BLONDEAU 1975 Cas n° 9 F 56 ans	BLONDEAU 1975 Cas n° 11 F 41 ans
Hyperthyroïdie Nodule droit	Euthyroïdie Nodule droit
Image d'adénome toxique droit	Nodule droit hyperfixant non totalement extinctif
Réhabilitation du parenchyme restant	Non précisée
Adénome toxique typique surmonté d'un carcinome papillaire mal limité	Carcinome papillaire encapsulé au sein d'un nodule vésiculaire hyperfonctionnel bénin
Cancer juxtaposé à l'adénome mais distinct	Cancer au sein de l'adénome
Lobectomie totale droite, subtotale gauche	Enucléation simple
Aucune	Aucune

Il concerne deux observations faisant état de cancer et adénome distincts et trois concernant des cas de cancer au sein de l'adénome.

Il faut remarquer que dans l'observation 1 rapportée par GUINET (65), en 1971, le nodule froid cancéreux a été décelé lors de la cartographie simple, l'adénome n'étant pas totalement extinctif, alors qu'après TSH cette lésion s'est trouvée masquée par la fixation au niveau du parenchyme normal. Ceci peut s'expliquer par la taille réduite du cancer, et par sa localisation en profondeur au sein du parenchyme thyroïdien.

Nous avons résumé sur le tableau E les observations qui ne faisaient état d'aucune image cartographique suspecte. Ce tableau regroupe 14 observations.

Nous n'avons pas extrait les données synthétiques de chaque tableau, préférant le faire en distinguant les cas où le cancer était distinct de l'adénome, des cas où les deux processus se situaient dans une même formation nodulaire.

On doit noter à ce propos que l'observation de MOLNAR (104) fait état des deux types d'association, nous l'avons donc compté dans les deux groupes.

2 - Les aspects topographiques

Nous avons résumé les données synthétiques relatives aux observations faisant état de cancer et adénome distincts dans le tableau ci-dessous.



SEXE	3 femmes 1 homme
AGE	28 - 50 - 55 - 56 âge moyen : 47 ans
ANTECEDENTS	3 cas : goître ou nodule ancien dont un traité par radiothérapie à 20 ans 1 cas : non précisés
CLINIQUE	3 cas : thyrotoxicose 1 cas : euthyroïdie
HISTOLOGIE DU CANCER	2 carcinomes papillaires 1 carcinome trabéculo-vésiculaire 1 carcinome vésiculo papillaire } dans une même 1 carcinome vésiculaire } glande thyroï- de
DIVERS	1 cas : métastase osseuse non fixante ayant fait évoquer le diagnostic



Nous avons résumé les données synthétiques relatives aux observations faisant état de cancer au sein de l'adénome, dans le tableau ci-dessous.

SEXE	13 femmes 2 hommes 1 cas : non précisé
AGE	de 21 à 65 ans (1 cas non précisé) âge moyen : 41 ans
ANTECEDENTS	4 cas : goître ancien 4 cas : goître ou nodule récent 5 cas : aucun antécédent 3 cas : non précisés
CLINIQUE	8 cas : thyrotoxicose 8 cas : euthyroïdie
HISTOLOGIE DU CANCER	8 carcinomes papillaires 3 carcinomes vésiculaires 3 carcinomes trabéculo-vésiculaires 1 carcinome trabéculaire 1 cas : non précisée
DIVERS	1 cas : adénopathie ayant fait évoquer le cancer



C - Interprétation générale

A l'examen de ces deux tableaux on retrouve donc une prédominance féminine très nette. L'âge moyen de découverte se situe à 43 ans c'est-à-dire le même que pour l'adénome toxique simple. Dans les 16 observations où les antécédents sont précisés on retrouve la notion de goître ancien dans 7 cas.

Les manifestations cliniques ne sont présentes que dans la moitié des cas. Histologiquement le cancer est toujours orthoplasique.

Une extension cancéreuse métastatique n'est retrouvée que dans deux observations.

D - Discussion des relations entre Adénome toxique et cancer thyroïdien

Les problèmes posés par l'association d'un adénome toxique et d'un cancer thyroïdien sont différents de ceux relatifs à l'association d'une hyperplasie hyperfonctionnelle diffuse et d'un même cancer, en particulier ils nous éloignent délibérément de la conception de syndrome paraneoplasique.

Dans ce cadre la discussion est dominée par la notion de la configuration anatomique particulière de l'adénome, le tissu thyroïdien hyper-sécrétant étant enfermé dans un territoire rigoureusement clos.

En fait, sur le plan des mécanismes étiopathogéniques que nous aborderons, les cas de cancer au sein de goître multinodulaire toxique avec hyperfonctionnement adénomateux posent les mêmes problèmes. C'est pourquoi nous n'avons pas distingué ces deux types d'association dans la discussion.

Nous envisagerons successivement les différents mécanismes physiopathologiques en fonction de la répartition anatomique des lésions :

- le cancer et l'adénome sont distincts
- le cancer se situe au sein de l'adénome :



- + le tissu cancéreux est inactif
- + le tissu cancéreux serait hypersécrétant

1 - Le cancer et l'adénome sont deux lésions distinctes

La très grande majorité des auteurs que nous avons lus s'accorde pour penser que, dans ce cas précis, la coexistence entre le tissu bénin hyperfonctionnel et le tissu néoplasique est purement fortuite.

Ainsi TOURNIAIRE (135) écrivait-il en 1971 : "Lorsque l'on trouve un nodule froid cancéreux d'un côté, un adénome toxique bénin de l'autre, il y a simple coïncidence sur un même corps thyroïde de deux processus pathologiques par ailleurs conformes aux descriptions classiques".

GUINET (66) en 1972 éliminait formellement tout lien entre les deux processus de toxicité et de cancer, mais s'interrogeait sur le problème de l'antériorité de l'une ou de l'autre des lésions et sur les causes qui ont déterminé des orientations aussi différentes.

Il faut remarquer cependant que BLONDEAU (15) n'est pas aussi catégorique et parle de juxtaposition des deux lésions sans trancher entre coïncidence et interdépendance.

On peut noter à propos de cette association adénome toxique cancer thyroïdien distinct, les résultats obtenus par BARBIER (7) dans le cadre d'une étude comparative entre tissus thyroïdiens sains et pathologiques. Il réalisa une analyse radiochimique de différents fragments de tissu thyroïdien prélevés après administration de radio-iode, chez une malade qui présentait un épithélioma trabéculo-vésiculo-papillaire associé à un adénome toxique. Cette analyse ne montra aucune différence qualitative de l'iode, des protéines thyroïdiennes et des acides aminés iodés entre le tissu sain au repos, l'adénome toxique et le

cancer. Les différences étaient d'ordre quantitatif avec une très nette diminution au niveau du cancer de la teneur en protéines et en iode total, le taux d'iodation de la thyroglobuline étant plus faible. Dans l'adénome le taux de thyroglobuline était plus faible que celui du tissu normal et la proportion d'iodure stable nettement plus élevée. Ces différences ne sont que des effets et non la cause de la génèse du cancer et de l'adénome toxique (GUINET 66).

2 - Le cancer est situé au sein de l'adénome

  La première éventualité et celle qui semble la plus fréquente, est que le tissu néoplasique est inactif, l'hyperfonctionnement étant dû au tissu adénomateux bénin entourant le cancer. BECKER (10) a prouvé dans ses deux observations, grâce à l'examen auto-radio-histographique, que le tissu néoplasique n'avait pas fixé l'iode 131.

D'autres constatations vont dans le même sens, ainsi dans le cas rapport  par MOLNAR (104), le cancer situé au sein de l'adénome était histologiquement semblable à un second cancer controlatéral, ce dernier n'ayant pas donné d'image visible à la scintigraphie simple ; on peut donc supposer que ces deux lésions ne fixaient pas l'iode. De plus, et bien que cela puisse se voir dans l'adénome toxique bénin, on doit rappeler que dans trois cas de notre série l'image cartographique de l'adénome toxique était hétérogène, sans notion histologique de nécrose banale, mais avec confirmation de lésion néoplasique.

Le fait que cette hétérogénéité adénomateuse ne soit pas systématique, dans le cadre du "cancer au sein de l'adénome", vient certainement du fait que le cancer est de petite taille et est donc masqué par le tissu hyperfixant adjacent.

Toutes ces constatations tendent à montrer la coexistence dans une même formation nodulaire de deux lésions à potentiel différent, ce qui semble confirmé par l'existence dans quelques cas de capsule ou pseudocapsule isolant le cancer du tissu hyperfonctionnel bénin.

Mais là encore on ne peut proposer aucune explication satisfaisante, et l'on ne dispose d'aucun argument déterminant tendant à prouver ou à infirmer l'existence d'une relation éventuelle entre les deux processus pathologiques.

Deux questions essentielles, concernant aussi bien le cancer au sein de l'adénome que le cancer distinct, restent posées :

- le cancer prend-t-il naissance dans un adénome bénin (toxique ou non) ?
- comment expliquer la latence du cancer ?

La première question relative à l'origine du cancer soulève le problème de la relation nodule - cancer, que nous envisagerons brièvement.

Plusieurs études font penser à une relation entre le goître adénomateux et le cancer thyroïdien. Tout d'abord MEISSNER (102) rappelle que les tumeurs spontanées chez l'animal semblent plus habituelles dans les régions de goître endémique. Sur le plan expérimental on peut produire par administration de doses modérées d'iode aussi bien un goître adénomateux qu'un cancer de la thyroïde, en remarquant que l'hyperplasie thyroïdienne caractérisant le début du développement de ces deux lésions est semblable.

La fréquence du cancer thyroïdien chez l'homme avait semblé à WEGELIN (144) en 1928, plus élevée dans les régions de goître endémique.



Cette constatation n'est pas confirmée par de nombreuses études ultérieures, ainsi celles de PENDERGAST (111) aux Etats Unis, et de CLEMENTS (25) en Australie, et celle de DORN et CULTER (45) qui n'avaient pas noté de différence de fréquence du cancer thyroïdien, à âge égal, entre les régions à goître endémique et les autres.

Nous rappellerons cependant que nous avons noté dans le deuxième chapitre de cette étude une fréquence de cancer trois fois plus élevée dans le cadre des goîtres nodulaires que dans celui des goîtres diffus homogènes.

MEISSNER (102) donne deux arguments s'opposant à l'idée de dégénérescence secondaire, en fonction du type histologique du cancer.

- le nodule bénin papillaire est rare tandis que le cancer papillaire est le plus fréquent des cancers thyroïdiens. On peut en conclure que ces carcinomes ont un caractère de malignité dès leur apparition.

- les travaux de MEISSNER et MAC MANUS (101) en 1952, ont montré que l'âge moyen d'excérèse d'un adénome folliculaire est à peu près le même que celui d'excérèse d'un cancer folliculaire. Si ce dernier naissait de l'adénome, le patient devrait être plus âgé au moment de l'ablation de la lésion néoplasique.

Pourtant une telle transition semble exister au moins dans certains cas de cancers expérimentaux (DONIACH, 44).

Enfin, nous signalerons l'étude de FUJIMOTO (54) qui décrit un cancer au sein d'un adénome toxique mais dont l'examen histologique précis montre qu'il n'était pas totalement englobé dans cet adénome. Ceci tend à montrer que les deux processus sont apparus séparément et que c'est au cours de leur évolution que le



cancer pénétra dans le nodule bénin.

° La deuxième question portait sur la latence clinique du cancer thyroïdien. Nous pouvons remarquer que dans les observations que nous avons regroupées, seules deux d'entre elles faisaient état de métastases ganglionnaires ou viscérales.

TOURNIAIRE (135), comme GUINET (66), explique cette latence par l'effet de protection exercé par l'hyperfonctionnement thyroïdien contre le développement du cancer. Cette conception est admise aujourd'hui par de nombreux auteurs, bien qu'il existe des études contradictoires. Cette notion ayant déjà été discutée à propos de l'association maladie de Basedow-cancer thyroïdien, nous ne la reprendrons pas.

Cette conception de deux lésions distinctes peut donc être soutenue dans les cas où l'on constate l'existence de tissu néoplasique isotopiquement froid, séparé du tissu bénin par une capsule, et dont le développement semble freiné par l'hyperfonctionnement adénomateux. Elle est beaucoup plus contestable dans le cas où le tissu néoplasique se présente sous forme de petits foyers multiples au sein d'un adénome bénin, sans séparation nette entre les deux types de tissu ; et à fortiori dans les cas où le cancer thyroïdien semble avoir la double potentialité : néoplasique et hyperfonctionnelle

° Le tissu cancéreux serait-il hypersécrétant et responsable de l'hyperthyroïdie ?

Cette conception est nouvelle. On sait, en effet, qu'en règle générale le tissu cancéreux est peu avide d'iode. De ce fait, un nodule isotopiquement froid est suspect, au contraire un nodule hyperfixant est classiquement considéré comme bénin. De nombreux auteurs, dont PERLMUTTER et SLATTER (112) en 1956 et GROESBECK (62) en 1959, formulaient même l'idée que l'image de nodule chaud à la cartographie éliminait la possibilité de malignité au sein



de ce nodule, alors que MOLNAR (104) dès 1958, avait publié une observation faisant état d'une telle association.

La possibilité pour le tissu néoplasique de fixer l'iode radio-actif a été prouvée par TRUNNEL (136) en 1949, FITZERALD et FOOTE (62) à propos de 100 cas de cancers thyroïdiens ont montré que dans 46 cas le tissu néoplasique fixait l'iode mais toujours de façon moindre que le tissu sain. Cette potentialité de fixation d'iode a été montrée aussi bien dans le cancer thyroïdien lui-même, que dans ses métastases.

Comme le rappellent BRICAIRE et JOLY (21) le cancer thyroïdien peut devenir sinon sécrétant, du moins fonctionnel surtout lorsque la radioactivité a détruit le parenchyme sain, cette notion était d'ailleurs à la base du traitement radiothérapique de ces cancers et de leurs métastases.

En effet, souvent cette fixation isotopique au niveau du tissu cancéreux n'apparaît qu'après destruction ou ablation du tissu sain, ou, quand elle existe précédemment (au niveau des métastases par exemple) se trouve alors fortement majorée.

De plus ROBBINS et RALL (121) ont montré en 1955, que le cancer orthoplasique peut sécréter T3 et T4 mais aussi des protéines iodées riches en M.I.T.

Mais ces notions de fixation iodée et de sécrétion au niveau du cancer thyroïdien, si elles montrent la possibilité d'activité de ce tissu, ne prouvent pas qu'il puisse être responsable directement d'une hyperthyroïdie clinique et biologique.

Les premières observations reliant directement une hyperthyroïdie à un hyperfonctionnement néoplasique concernaient des métastases, et encore doit-on rappeler que dans le cas de STUDER (132) le fonctionnement métastatique était considéré comme réduit,



la thyrotoxicose étant le fait de l'énorme quantité de tissu fonctionnel.

Mais ces observations n'entrent pas tout à fait dans le cadre de notre étude, puisque le tissu cancéreux a une localisation extra-thyroïdienne, et n'évoque donc pas l'adénome toxique banal.

C'est l'observation rapportée par GHOSE (57) qui a montré pour la première fois l'existence de cancer thyroïdien, confirmé histologiquement, ayant l'apparence scintigraphique d'un adénome toxique extinctif, le reste du parenchyme ayant été réhabité diffusément après traitement par ATS.

L'examen auto-radio-histographique a prouvé dans ce cas que la fixation isotopique se faisait précisément au niveau du tissu néoplasique.

Cette observation, en fonction de son image cartographique hétérogène, a été classée dans le groupe des goîtres plurinodulaires avec hyperfonctionnement adénomateux. Mais la discussion physiopathologique étant la même, nous la citons ici.

Le cancer se présentait dans cette observation sous la forme de trois nodules thyroïdiens captants, effacés par le PROPYLTHIOURACILE au profit de la réhabitation des deux lobes. Il s'agissait histologiquement d'un cancer folliculaire bien différencié. Il s'y ajoutait un foyer de double signification semblable puisque métastatique crânien et captant l'iode 131 simultanément aux nodules en place. L'ensemble de ces quatre nodules néoplasiques portant la responsabilité d'une production quantitativement proportionnelle et excessive de thyroxine.

3 - Conclusion

Au total l'adénome toxique n'exclut pas le cancer associé, que ce dernier puisse être suspecté sur les données cartographiques ou soit une découverte anatomopathologique, en dehors ou au sein de l'adénome.

Ce n'est que dans le cas où il se trouve au sein de l'adénome et surtout lorsque le tissu néoplasique est fonctionnel que cette association ouvre la voie à une discussion pathologique spéciale.

III - Association cancer thyroïdien et goître multinodulaire

Nous avons regroupé dans cette série :

- les goîtres à hyperfonctionnement diffus, mais présentant cliniquement plus d'un nodule palpable, ou scintigraphiquement plus d'un nodule froid.

- les goîtres à hyperfonctionnement focalisé, nettement multinodulaire ou très hétérogène à la scintigraphie.

Au sujet de cette association il existe peu de publications d'observations détaillées dans la bibliographie. LINQUETTE (92) remarquait en 1974 que la coexistence d'un nodule toxique bénin et d'un nodule froid malin devait être probablement très fréquente dans le cadre des goîtres anciens, remaniés, multi-hétéro-nodulaires, mais ne prêtait pas à publication.

Nous avons distingué deux types anatomocliniques en fonction du caractère diffus ou adénomateux du tissu thyroïdien hyperfonctionnel.



T A B L E A U F
=====

CANCER THYROÏDIEN AU SEIN D'UN GOÏTRE MULTINODULAIRE
TOXIQUE AVEC HYPERPLASIE HYPERFONCTIONNELLE DIFFUSE

83

AUTEUR	ANNEE	LAROCHE 1964	BLONDEAU 1976	BLONDEAU 1976
SEXE	AGE	F 21 ans	F 66 ans	F 49 ans
Antécédents		1953 à 14 ans : Basedow traitée par ATS : échec 1954 : thyroïdectomie totale gauche et sub-totale droite histologie : lésions suspectes lobe droit 1960-61-62 : récidives	Goître familial depuis 1925	Goître depuis l'âge de 20 ans
Première manifestation		Hyperthyroïdie	1968 : Hyperthyroïdie traitée par ATS	1974 : hyperthyroïdie
Exophtalmie		+	Non précisée	+
Type du Goître		Goître multinodulaire bilatéral	Goître multinodulaire à prédominance droite	Goître diffus + 2 nodules gauches
Extension Cancéreuse		1 ADP sus-isthmique	Aucune	Aucune
B I O L O G I E	P.B.I.	13 ug/100 ml		
	Cholestérol	1,60 g/l		
	Réflexo-gramme	200 ms		
	M.B.	+ 35 %		
	Fixation thy.	61 % - 3ème heure 76 % - 24ème heure		
Scintigraphie		Nodule très hypofixant gauche Lobe droit hypofixant Isthme fixation normale	Fixation non homogène	2 formations nodulaires non fixantes G hyperfixation diffuse du reste de la glande
Chirurgie		Thyroïdectomie totale JANV. 1962	Octobre 1969 - Thyroïdectomie bilatérale sub-totale	29.9.75 Lobectomie totale gauche, sub-totale droite
Histologie		Tissu thyroïdien para-cancéreux : hyperplasie orthoplasique diffuse plus ou moins nodulaire + 1 ADP métastatique sus-isthmique Cancer épithélioma, pluricentrique bilatéral acino-trabéculaire	Hyperplasie diffuse périnodulaire hyperfonctionnelle 1 Epithélioma gauche Autres nodules : bénins inactifs	Hyperplasie hyperfonctionnelle diffuse 1 adénocarcinome vésiculopapillaire gauche 2 nodules juxtathyroïdiens : ganglions envahis par une structure tumorale papillaire
Evolution		1963 Euthyroïdie Pas de métastase Favorable : 1 an de recul Evolution ultérieure non connue	Opothérapie Favorable 6 ans de recul	Opothérapie Pas de recul : cas trop récent



AUTEUR ANNEE	GHOSE 1971	BLONDEAU 1976 Cas n° 10	BLONDEAU 1976 Cas n° 12
SEXE AGE	F 68 ans	F 30 ans	F 48 ans
Antécédents	Hyperthyroïdie 6 ans auparavant traitée par ATS pendant 1 an	Aucun	Nodule thyroïdien droit depuis 6 années
Première manifestation	Masse occipitale indo- lore	11-73 goître multinodu- laire décelé par médecin du travail.	Début 74 : augmentation du volume de la lésion : goître plurinodulaire
Clinique	Hyperthyroïdie Goître : 1 nodule polai- re inférieur gauche 1 petit nodule polaire infé- rieur droit	Hyperthyroïdie très discrète Goître multinodulaire	Euthyroïdie Goître multinodulaire avec 1 nodule droit volumineux
Extension Cancéreuse	Métastase cranienne	Aucune	Aucune
Scintigraphie	Nodule polaire inférieur gauche : hyperfonction- nel 2 nodules chauds : 1 supérieur gauche 1 inférieur droit Lobe gauche 10 fois plus fixant que le lobe droit	1 nodule polaire inférieur droit hyperactif le reste du lobe : fixa- tion irrégulière	Gros nodule droit hyper- fixant Fixation hétérogène du reste du parenchyme sous TSH
Chirurgie	Thyroïdectomie la plus totale possible. Difficultés en raison d'adhérences.	30.5.74 Lobectomie totale droite + isthectomie (goître limité au lobe droit qui contient plusieurs nodules)	20.2.75 Thyroïdectomie subtotale bilatérale
Histologie	Lobe gauche : cancer fol- liculaire bien diffé- rencié plurinodulaire RADIOAUTOGRAPHIE montre que la concentration iodée se situe dans les zones carcinomateuses Lobe droit : nodule bénin	Nodule polaire inférieur droit : adénome hyperfon- ctionnel + 1 nodule inactif + 1 carcinome vésiculaire + 1 carcinome papillaire imparfaitement encapsulé	Gros nodule droit : adéno- me vésiculaire hyperfon- ctionnel. + 1 carcinome papillaire dans lobe droit + 1 carcinome vésiculo- trabéculo-papillaire dans lobe gauche Autres nodules : inactifs
Evolution	Euthyroïdie clinique après 200 MC IRA Opothérapie	Opothérapie favorable	Opothérapie favorable



- 1 - Association cancer thyroïdien et goître plurinodulaire avec hyperplasie hyperfonctionnelle diffuse.
- 2 - association cancer thyroïdien et goître plurinodulaire avec hyperplasie hyperfonctionnelle adénomateuse.

Le tableau F regroupe les observations du premier type.

Le tableau G regroupe les observations du deuxième type.

En raison du faible nombre d'observations que comportent ces deux tableaux nous n'avons pas fait de résumé des données synthétiques.

On peut remarquer cependant que dans tous les cas il s'agissait de femmes et que toutes les tranches d'âge étaient représentées (de 21 à 68 ans).

Enfin, histologiquement tous les cancers étaient orthoplasiques.

La discussion des mécanismes étiopathogéniques et physiopathologiques relatifs à ce type d'association cancer thyroïdien - goître multinodulaire, ne sera pas développée ici.

En effet, les différents éléments de discussion (association cancer thyroïdien - hyperplasie hyperfonctionnelle diffuse, association nodule cancéreux - nodule bénin ...) ont été débattus dans les paragraphes précédents.

Au total, l'association d'un goître multinodulaire, à la fois toxique et porteur de lésions néoplasiques ne fait qu'apparaître la coïncidence sur le même terrain, de deux complications classiques d'un goître.



IV - Hyperthyroïdie et métastase hyperfonctionnelle d'un cancer thyroïdien

Les métastases d'un cancer thyroïdien peuvent être fonctionnelles et fixer l'iode radioactif, ce fait connu depuis longtemps est à la base de leur traitement (HERTZ, 74) et ne justifie pas de longs commentaires. Cependant la production en excès d'hormone thyroïdienne par le tissu métastatique responsable d'un tableau de thyrotoxicose sur le plan clinique est beaucoup plus rare. Les observations de la littérature (LEITER, 89 ; HUNT, 77 ; STUDER, 132 ; BLOISE, 14 ; GINSBURG, 58 ; VALENTA, 140 ; DORTA-LEMARCHAND, 46 ; SUNG, 133, MORNEX, 146) permettent de fixer les caractères principaux de cette éventualité bioclinique :

- le tissu thyroïdien en place est le plus souvent absent (du fait d'excès antérieurs parfois itératives), dans d'autres cas plus rares, il est mis au repos par l'hypersécrétion d'hormone thyroïdienne.

- en dehors des protéines iodées, le tissu métastatique produit en excès T3 et T4, et parfois préférentiellement T3 (SUNG, 133)

- cette hypersécrétion n'est pas freinable par un excès d'hormones (HUNT, 77), et n'est pas non plus dans certains cas stimulable par TSH, se comportant comme un tissu véritablement autonome (GUINET, 66).

- l'aspect anatomique des métastases correspond le plus souvent à un tissu assez orthoplasique, avec parfois apparition de colloïde, mais il faut tenir compte des variations histologiques allant même jusqu'aux aspects anaplasiques dans des zones très proches (GINSBURG, 58).

- le problème étiologique n'est pas résolu :

soit, et c'est certainement le cas le plus fréquent, que la thyrotoxicose soit liée à la grande quantité de tissu fonctionnel (qui a par ailleurs une activité rapportée au poids, très inférieure à celle d'un tissu thyroïdien normal (STUDER, 132) mais on reste dans cette hypothèse surpris de la relative rareté des tableaux toxiques lorsqu'il existe des foyers métastatiques très étendus, encore que la quantité de tissu nécessaire soit très importante.

soit, mais cette notion est très controversée, que l'on retrouve dans le sang, par le test de MAC KENZIE du facteur LATS (VALENTA, 140).

De toute façon, cette éventualité de métastases hypersécrétantes d'un cancer thyroïdien est très rare.



C O N C L U S I O N

=====

L'association hyperthyroïdie - cancer thyroïdien ne paraît pas fortuite, et indépendamment des conceptions pathogéniques qui sont discutées, il est important de rappeler les circonstances cliniques qui font penser au cancer devant un tableau d'hyperthyroïdie qui se présente selon quatre modalités :

- maladie de Basedow
- adénome toxique
- goître multinodulaire
- métastase fonctionnelle.

Le diagnostic du cancer peut être :

- une découverte histologique sur la pièce de thyroïdectomie
- soupçonné sur les données scintigraphiques : nodule froid dans la maladie de Basedow ou zone **non** fonctionnelle dans l'adénome toxique (au niveau de l'adénome lui-même qui apparaît parfois hétérogène, ou au niveau du parenchyme restant après épreuve de Querido).



- très suspecté cliniquement, ou même évident, du fait soit d'un goître hétéronodulaire avec modification récente, soit d'une extension ganglionnaire ou métastatique évidente.

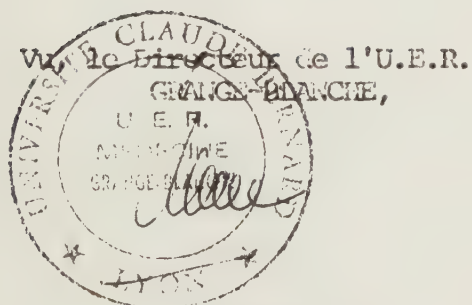
Le rôle des thérapeutiques antérieures de l'hyperthyroïdie est discuté.

Le Président de la Thèse :
(nom et signature)

 J. Porquin

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 21 1964



B. SALLE

Le Président de l'Université Claude Bernard
~~Président du Comité de Coordination~~
~~des Etudes Médicales,~~

P/Le Président - Le Premier Vice-Président,

 E. ELBAZ



B I B L I O G R A P H I E

=====

- (1) M. ALBEAUX-FERNET, P. RENAULT, R. BERNHEIM, L. CANET, J. CHANARD,
M. KRULIK, R. VIRAG
Métastase osseuse révélatrice d'un cancer thyroïdien. Discussion anatomo-clinique.
SEM. Hôp. PARIS
1965 41 - 15 883-889
- (2) M. ALBEAUX-FERNET
Les hyperthyroïdies paranéoplasiques.
Gazette médicale de France.
1967 771-772.
- (3) P. ANDRE
Le cancer du corps thyroïde
Journal français ORL
1974 vol. 23 n° 9 784-788
- (4) L. ASCH et G. MARTIN
cancer thyroïdien et hyperthyroïdie paranéoplasique
Strasbourg médical
1968 19 790-74
- (5) J.N. ATTIE
The use of radioactive iodine in the évolution of thyroïd nodules
Surgery
1960 47 611.
- (6) Harvey W. BAKER
Anaplastic thyroïd cancer twelve years after radioiodine therapy
Cancer vol. 23
1969 885-890



- (7) Y. BARBIER, H. BORNET, M. BERGER, J.O. PEYRIN
Analyse comparée des tissus thyroïdiens chez un malade où coexistent
un adénome autonome et un épithélioma thyroïdien.
Path. Biol. Vol. 17 n° 15 - 16/17 - 18
1969 705-713.
- (8) Y. BARRE
Adénome toxique et cancer thyroïdien
Ann. Endo.
1970 32 521.
- (9) Olivier H. BEAHRS, John de J. PEMBERTON, B. MARDEN BLACK
Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland.
J. Clin. Endocrinol.
1951 11 1157-1165.
- (10) Frank O. BECKER, Peter G. ECONOMOU, Théodore B. SCHWARTZ
The occurrence of carcinoma in "hot" thyroid nodules.
Report of two cases.
Annals of internal. Médecine vol. 58 N° 5
1963 877-882.
- (11) H. BERTRAND
Hormones thyroïdiennes et affections malignes.
Thèse médecine PARIS 1959.
- (12) B.M. BLACK
Papillary adenocarcinoma of the thyroid gland - so called lateral
aberrant tissue
Western J. Surg.
56 134 1928.
- (13) BLAHD, NORDYKE, BAUER
Radio-active iodine in the post-operative treatment of thyroid carcinoma.
Cancer
1960 13 744.



- (14) W. BLOISE, W. NICOLAU, B.L. WAJCHENBERG, R.R. PIERONI, A.C. TOLEDO,
E. MATTAR, A.B. DE ULHOA CINTRA.
Thyrototoxic crisis and electrolyte disturbances in a patient with
functionning metastatic carcinima of the thyroid : chromatographic
and electrophoretic studies.
Jour. clin. Endocr.
1963 n° 23 1096-1101.
- (15) Ph. BLONDEAU, A. LEGROS et L. RENE.
Les cancers thyroïdiens masqués par une hyperthyroïdie - 12 observa-
tions.
J. Chir. (PARIS)
1976 111 n° 3 271-288.
- (16) G.M. BOGARDUS, J.W. FINLEY
Breast cancer and thyroid disease.
Surgery
1961 49 n° 4 461-468.
- (17) M. BONNYNS
Caractérisation du LATS en pathologie humaine.
Actualités endocrinologiques 9ème série.
1968 241-256
- (18) G. BOUDIN, BARBIZET et BERGER
Hyperthyroïdie et myélome (hyperthyroïdie réactionnelle à un myélome
longtemps latent).
Société Médicale des Hôpitaux de Paris.
7 février 1958 p. 169
- (19) G. BOUDIN
Les syndromes paranéoplasiques.
Le concours médical.
1961 - 83 n° 50



- (20) P. BOULET, J. MIROUZE, P. BARSON
Cancer thyroïdien découvert chez deux grandes basedowiennes apparemment guéries après antithyroïdiens.
Ann. Endoc.
1953 n° 14 927-936.
- (21) H. BRICAIRE et J. JOLY
Cancer du corps thyroïde et hyperthyroïdie. A propos de 2 observations.
Annales endocrinol. PARIS tome 25.
1964 n° 1 13-20.
- (22) Gérald BURKE, J. LEVINSON, I. ZITMAN.
Thyroid carcinoma ten years after sodium iodide I 131 treatment.
JAMA JAN 23 vol. 199 n° 4
1967 95 99
- (23) D. CAAMANO, A.S. EMIGLIORINI, J.C. PIGIO.
Cancer de tiroides e hipertiroidismo.
Pren Med Argent
1968 tome 55 n° 8 366-368
- (24) R.B. CATTELL.
Treatment of thyroid nodules.
Scope
1956 4 474-476.
- (25) F. CLEMENTS
The relationship of thyrotoxicosis and carcinoma of the thyroid to endemic goiter.
Med. J. Aust.
1954 2 894-897.
- (26) J. CODACCIONI, PH. JAQUET.
Hyperthyroïdie paranéoplasique avec TSH plasmatique élevée.
Ann. Endocr.
1971 32 4 553-556.



- (27) W. COLE, J. MAJARAKIS, D. SLAUGHTER
Incidence of carcinoma of thyroid in nodular goiter.
J. Clin. Endocr.
1949 9 1007-1011.
- (28) R.A. CONARD, J.E. RALL, W.W. SUTOW.
Thyroid nodules as a late sequela of radioactive fallout in a Marshall
Island population exposed in 1954.
New Eng. J. Med.
1966 274 1391-1399.
- (29) O. COPE, R. RAWSON, J. MAC ARTHUR.
The hyperfunctioning single adenoma of the thyroid.
Surgery Gynecology, obstetric
1947 84 415-426.
- (30) G. CRILE
Hyperthyroidism associated with malignant tumors of thyroid gland.
Surg. Gynec. Obstet
1936 62 995-999.
- (31) G. CRILE
Treatment of tumors of the thyroid gland with divided doses of
radioactive iodine.
Amer Journ. Roentgenology
1951 65 n° 3 415-419.
- (32) G. CRILE
Symposium on thyroid ; adenoma and carcinoma.
Metab.
1956 5 642-645.
- (33) G. CRILE
The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that
hypothyroidism may stimulate their growth.
Cancer
1957 10 1119-1137.



- (34) H.A. DAVIS
Thyrotoxicosis with malignant neoplasm of the thyroid gland.
Arch. Surg.
1939 n° 39 435-447.
- (35) J. DECOURT, J.C. SAVOIE, J.L. DE GENNES, P. JUNGERS.
L'adénome thyroïdien toxique à la lumière des explorations par l'iode radioactif.
Semaine des hôpitaux de PARIS
1962 58 3323-3336.
- (36) L. DE GENNES, H. BRICAIRE.
Maladie de Basedow et affections malignes.
Presses Médicales
1956 64 2039.
- (37) L. DE GENNES, TOURNEUR
Tumeurs malignes du corps thyroïde.
Press. Med.
1961 n° 69 223-226.
- (38) L. DE GENNES, H. BRICAIRE, J. LEPRAT.
Les syndromes endocriniens paranéoplasiques. Hyperthyroïdies et endocrinopathies diverses.
Presses Médicales
1962 70 2137-2139.
- (39) Y. DEJEAN
Cancer du corps thyroïde.
Journal français ORL
1974 vol. 23 n° 9 779-780.
- (40) X. DELORE, M. ALAMARTINE.
Cancer massif du corps thyroïde avec basedowisme ; hémithyroïdectomie de décompression ; myxoedème post-opératoire.
Lyon Med.
1910 n° 115 141-148.



- (41) B. DOBYNS, SKANSE, MALOOF.

Method for pre-operative estimations of function in thyroid tumors :
its significance in diagnosis and treatment.

J. Clin. Endocr.

1949 9 1171 - 1184.

- (42) B. DOBYNS and F. MALOOF.

The study and treatment of 119 cases of carcinoma of the thyroid with
radioactive iodine.

J. Clin. Endoc.

1951 11 1323-1358.

- (43) B. DOBYNS et al.

Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for
hyperthyroidism : A report of the cooperative thyrotoxicosis therapy
follow-up study.

J. Clin. Endoc.

1974 vol. 38 n° 6 976-998.

- (44) I. DONIACH.

The effect of radioactive iodine alone and in combination with methyl-
thiouracile upon tumors production in the rat's thyroid gland.

Brit. J. Cancer

1953 7 181-202.

- (45) H. DORN and S. CUTLER.

Morbidity from cancer in the united states.

Washington DC Public Health Monogr.

1959 n° 56.

- (46) T. DORTA, Th. LEMARCHAND-BERAUD, C. BURRI.

Ein fall von schilddrüsenkarzinom mit hyperfunktionierenden metastasen.

Schweizerische Medizinische Wochenschrift Lausanne

1968 tome 98 n° 1 701-704.



- (47) D. DUCASSOU, S. GASPAROUX, F. LECCIA, J.L. LATAPIE, A. HUGUES
Aspects scintigraphiques inhabituels du nodule chaud thyroïdien
Problème diagnostique.
Nouvelle Presse Médicale.
1975 4 n° 12 871-874.
- (48) A. EGMARK, L.G. LARSON, A. LILJESTRAND, I. RAGNULT.
Iodine concentration carcinoma of the thyroid.
Act. Radiolog.
1953 n° 39 422-432.
- (49) H. FAISANT
Néoplasme thyroïdien greffé sur un goître ancien avec hyperthyroïdisation.
Lyon Med.
1905 n° 105 1019-1021.
- (50) D. FEDERMANN
Hyperthyroidism due to functioning metastatic carcinoma of thyroid.
Medecine 43.
1964 MAY 267-274.
- (51) E.R. FISHER, B. FISHER.
American J. Surg.
1951 82 202-208.
- (52) P. FITZGERALD et F. FOOTE
The fonction of various types of thyroid carcinoma as revelated by the radio-autographic demonstration of radioactive iodine.
Jour. of clinic. Endoc.
1949 9 1153-1170.
- (53) M.T. FRIEDELLE
Hyperthyroidism and adenocarcinoma of the thyroid gland.
ARC. Surg.
1941 43 386.



- (54) Y. FUJIMOTO, A. OKA, S. NAGATAKI
Occurrence of papillary carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodule.
Report of a case.
Endocrinol. JAPON
1972 vol. 19 n° 4 371-374.
- (55) J. GANDON
Cancer du corps thyroïde.
J. Français ORL.
1974 vol. 23 n° 9 777-779.
- (56) H. GARNIER, J. REYNIER, J.C. SAVOIE, C. CALMETTES.
L'adénome toxique du corps thyroïde.
A propos de 100 cas opérés.
Ann. chir.
1964 vol. 18 n° 5-6 264-270.
- (57) M.K. GHOSE, S.M. GENUTH, R.M. ABELLERA , S. FRIEDMAN, I. LIDSKY
Functioning primary thyroid carcinoma and metastases producing
hyper thyroidism.
J. Clin. endoc. Metab.
1971 33 639-646.
- (58) E. GINSBURG, B. CATZ, C.L. NELSON
Hyperthyroidism secondary to metastatic functioning thyroid carcinoma.
Ann. Int. Med.
1963 58 684-690.
- (59) J. GIRARDIER, M. SOW, R. PUTELAT, C. FERRY, F. CABANNE, H. VIARD.
Les métastases thyroïdiennes des cancers digestifs.
Lyon chirurgical.
1972 345-348.
- (60) A. GRAHAM.
Thyroid gland in hyperthyroidism.
Surg. clin. N Amer
1941 21 1331-1363.



- (61) J. GRENET
Etude statistique d'une série homogène de 53 cancers thyroïdiens opérés.
Thèse médecine Clermont Ferrand
1973
- (62) H. GROESBECK
Cancer
1959 12 1
- (63) B. GUERRIER
Cancer du corps thyroïde.
Journal français ORL
1974 vol. 23 n° 9 780-784.
- (64) P. GUINET, M. DARGENT, J.F. MARTIN.
Essai de classification des tumeurs thyroïdiennes malignes.
Ann. Anat. Path.
1947 tome 17 n° 4 306-315.
- (65) P. GUINET, J. TOURNIAIRE, M. GUILLAUD, J. BRIERE, J. DALMAIS
D. CHALENDAR
Adénome toxique et cancer thyroïdien.
Ann. Endoc. (PARIS)
1971 32 n° 4 513-521.
- (66) P. GUINET, J. TOURNIAIRE, A. RADI.
Hyperthyroïdie et cancer thyroïdien.
Rev. Française Endocrinol. clin.
1972 13 3 199-227.
- (67) J.I. HAMBURGER, D.A. MEIER
Cancer following treatment of an autonomously functioning thyroid nodule with sodium iodide I 131.
Arch. Surg.
1971 vol. 103 762-764.



- (68) A.F. HARE and F.A. SALZMAN
Cancer of thyroid 10 to 20 years follow-up.
Amer J. Roentgen
1950 63 881-888.
- (69) P. HARTEMANN, J. LECLERE, E. MOLLET
Les syndromes endocriniens paranéoplasiques.
Feuillets du praticien.
1969 34 12 727-742.
- (70) P. HARTEMANN et J. LECLERE (NANCY)
Hyperthyroïdie et carcinome thyroïdien (syndrome paranéoplasique ?).
Rev. française endocrinol. clin.
1972 13 2 157-168.
- (71) G. HENNEN
Characterization of a thyroid stimulating factor in a human cancer tissue.
J. Clin. Endocr. Metab.
1967 27 610-614.
- (72) W.P. HERBST
Malignant tumors of the thyroid.
Jr. Ann. Surg.
1924 79 488.
- (73) J. HERSHMANN, H. HIGGINS
New Engl. J. Med.
1971 284 573
- (74) J. HERTZ
Fonctionning late metastase from thyroid carcinoma
Act. Patho. et Microbio. Scandinav.
1955 n° 105 60-91.



- (75) R. HIRABAYASHI and S. LINDSAY
The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis.
Surg. Gynec. Obstet.
1965 121 243-255.
- (76) R.C. HORN, R.F. WELTY, F.P. BROOKS, J.E. RHOADS, E.P. PENDERGRASS.
Carcinoma of the thyroid.
Ann. Surg.
1947 126 140-155.
- (77) W.B. HUNT, K.R. CRISPELL, J. MACKEE
Functioning metastatic carcinoma of the thyroid producing clinical hyperthyroidism.
Amer J. Med.
1960 28 995-1001.
- (78) S. INGBAR, K. WOEBER
In WILLIAMS R.H. textbook of endocrinology.
Saunders edition
1968 p. 223.
- (79) G. INGENITO, C. ROUX-SCHEINER, H.P. BONNEAU, R. POIRIER
Cancers secondaires de la glande thyroïde...
Gazette Médicale France
1974 tome 81 n° 28 3627-3641.
- (80) G.L. JACKSON
Thyroid cancer after radioactive iodine therapy.
JAMA
1974 April 15 vol. 228 n° 3 290.
- (81) M. JAZIRI
Apport des radio-isotopes dans le diagnostic étiologique des nodules thyroïdiens suspects de cancer.
Thèse médecine 1969 LYON.



- (82) P. JUNGERS
Contribution à l'étude de l'adénome toxique thyroïdien.
Thèse médecine PARIS 1961.
- (83) M.S. KARLAN, W.F. POLLOCK, W.H. SNYDER.
Carcinoma of the thyroid following treatment of hyperthyroidism with
radioactive iodine.
Calif. Med.
1964 101 196-199.
- (84) J. LACOUR et Jean GENIN
Etude de 116 cas de cancers du corps thyroïde traités chirurgicalement
à l'institut Gustave ROUSSY, entre 1951 et 1964.
Mémoires de l'académie de chirurgie.
1966 10-11 92 281-291.
- (85) F.H. LAHEY and H.F. HARE.
Malignancy in adenomas of the thyroid.
JAMA 145
1951 march. 10 689-695.
- (86) CL. LAROCHE, L. AUBERT, A. NENNA, J. GREGOIRE.
Hyperthyroïdie au cours d'un cancer thyroïdien : forme particulière des
hyperthyroïdies paranéoplasiques.
Sté Médicale des Hôpitaux de PARIS
1964 115 n° 2 165-169.
- (87) R. LEBLAY, B. LAUNOIS, D. GUERIN, J.L. RICHIER, A. HUGUENIN.
Hyperthyroïdie et cancer de la thyroïde : syndrome para-néoplasique ?
OUEST MEDICAL 22ème année n° 18
1969 22 1150-1153.
- (88) Alain LE GUELLEC
Association adénome toxique et cancer thyroïdien.
Thèse médecine BORDEAUX II 1973.



- (89) L. LEITER, S.M. SEIDLIN, L.D. MARINELLI, E. BAUMAN.
Adenocarcinoma of the thyroid with hyperthyroidism and fonctionnal
metastases.
J. Clin. Endocrinol.
1946 6 247-261.
- (90) J. LEPRAT
Les syndromes endocriniens paranéoplasiques.
La Revue du Praticien
1965 15 2021-2028.
- (91) J. LIMA, B. CATZ, S. PERZIK.
Thyroid cancer following I 131 therapy of hyperthyroidism.
J. Nucl. Med.
1970 11 46-48.
- (92) M. LINQUETTE, J. LEPRAT.
Les syndromes endocriniens paranéoplasiques.
XXXVème Congrès Français de Médecine
1965 69-94
- (93) M. LINQUETTE, P. FOSSATI, M. DECOULX, J.P. MAY, G. LUEZ, Y.M. VOIMENT.
Quatre cas d'épithéliomas thyroïdiens se présentant comme des nodules
isotopiquement hyperfixants et autonomes.
Lille Médical 3ème série.
1974 19 6 686-691.
- (94) A. LOESER.
A. Brit. Med. J.
1954 2 1380
- (95) J.T. MAC CLINTOCK
Thyroid cancer after radioactive iodine therapy.
JAMA April 15
1974 228 n° 3 290.



- (96) MAC DOUGALL, KENNEDY, THOMSON.
Thyroid carcinoma following iodine 131 therapy.
Report of a case and review of the literature.
J. Clin. Endoc.
1971 33 287-292.
- (97) MAC DOUGALL
Thyroid cancer after iodine 131 therapy.
JAMA JAN 28
1974 vol. 227 n° 4 438.
- (98) B. MAKE
Colonic carcinoma metastasis to the thyroid.
JAMA FEB 11
1974 227 n° 6 657-658.
- (99) P.M. MEADOWS.
Scintillation scanning in the management of the clinically single
thyroid.
JAMA JULY 29
1961 177 n° 4 229-234.
- (100) D.A. MEIER, J.I. HAMBURGER
An autonomously functioning thyroid nodule, cancer, and prior radiation.
Arch. Surg.
1971 103 759-761.
- (101) W.A. MEISSNER, R. MAC MANUS.
A comparison of the histologic pattern of benign and malignant thyroid
tumors.
J. Clin. Endocr.
1952 12 1474-1479.
- (102) W.A. MEISSNER and S. WARREN.
Atlas of tumors pathology.
Washington D C 1968.



- (103) M. MILLER, B. ROBERT.
Thyroid carcinoma occuring in Graves'Diseases.
Arch. Intern. Med.
1966 117 432-435.
- (104) G.D. MOLNAR, D.S. CHILDS, L.B. WOOLNER.
Histologic evidence of malignancy in a thyroid gland bearing a "hot"
nodule.
MAYO Clinic Rochester Minnesota.
1958 April 24 1132-1134.
- (146) R. MORNEX, G. POUSSET, J. BRIERE, M. DAUMONT, et J.C. PAFFOY.
Hyperthyroïdie par métastases autonomes et extinctives d'un cancer
thyroïdien.
Ann. Endoc. (PARIS)
1976 37 113-114
- (105) J.D. MORTENSEN, W.A. BENNETT, I.B. WOOLNER.
Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1000 consecutive
routine necropsies.
Surg. Forum.
1955 5 659-663.
- (106) W.D. ODELL, R.W. BATES, R.S. RIVLIN, M.B. LIPSETT, R. HERTZ.
Increase thyroid function without clinical hyperthyrodism in patients
with choriocarcinoma.
J. Clin. Endocr. Metab.
1963 24 658-664.
- (107) E. OLEN and G.H. KLINCK.
Hyperthyroidism and thyroid cancer.
Arch Path
1966 81 531-535.



- (108) J. ORGIAZZI, B. ROUSSET, C. COSENTINO, J. SAEZ, J. TOURNIAIRE.
Ann. Endoc.
1972 272.
- (109) J. de J. PEMBERTON
Malignant lesions of the thyroid gland.
Surg. Gynec. and Obst.
1939 69 417.
- (110) J. de J. PEMBERTON, B.M. BLACK.
The association of carcinoma of the thyroid gland and exophthalmic
goiter.
Surg. Clin. North America May Clinic
1948 28 935-952.
- (111) W. PENDERGAST, B. MILMORE, S. MARCUS.
Thyroid cancer and thyrotoxicosis in the United States : their
relation to endemic goiter.
J. Chronic dis.
1961 13 22-38.
- (112) J. PERLMUTER, S. SLATER.
Which nodulaire goiters should be removed a physiologic basis for
diagnosis and treatment of nodular goiter.
New-England J. Med.
1956 255 65-71.
- (113) P. PIERON, S. KOURILSKY, Cl. DEMAY, D. THIBERT, J. TEMKINE et H. GROS.
Hyperthyroïdie paranéoplasique : cancer papillaire du corps thyroïde.
Sté médicale des hôpitaux de PARIS
1965 116 n° 6 637-647.
- (114) J.W. PIFER, L.H. HEMPELMANN.
Radiation induced thyroid carcinoma.
Ann. N.Y. Acad. Sci.
1964 114 838-848.



(115) H. PLUMMER

Discussion following paper by MARINE : the anatomic and physiologic effects of iodine on the thyroid gland of exophthalmic goiter.

JAMA

1912 59 325-327.

(116) H. PLUMMER.

The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter.

Amer J.M. Sc (Phila)

1913 146 790-796.

(117) G.D. POTTER, S. LINDSAY, I.L. CHAIKOFF.

Induction of neoplasms in rat thyroid glands by low doses of radio-iodine.

Arch Path.

1960 69 257-269.

(118) R. PUTELAT, C. FERRY, R. MICHIELS, A. PIARD, M. SAW, B. CHALON.

Les métastases intra-thyroïdiennes des cancers.

Med. Int.

1971 6 n° 5 327-342.

(119) A. RADI.

Association hyperthyroïdie et cancer de la thyroïde.

Thèse Médecine LYON 1970.

(120) H. REDON

Cancer du corps thyroïde.

Maroc Médical

1972 52 602-608.

(121) J. ROBBINS, J. RALL, W. RULON, RAWSON.

A new serum iodine component in patient with functional carcinoma of the thyroid.

J. Clin. Endocr. Metab.

1955 15 11 1315.



- (122) W.F. ROGERS, S.P. ASPER, WILLIAMS.
Clinical significance of malignant neoplasms of the thyroid gland
New England. J. Med.
1947 237 569-576.
- (123) J.C. SAVOIE, P. JUNGERS, GILBERT-DREYFUS.
Les adénomes thyroïdiens toxiques atypiques.
Journées Endoc. de la Pitié.
1962 263-271.
- (124) H. SERRE, AUSSILOUX.
Cancer thyroïdien à symptomatologie basedowienne avec arythmie complète et insuffisance cardiaque irréductible.
Gazette Médicale de France 1939.
- (125) R.B. SHAFER, F.Q. NUTALL
Acute changes in thyroid function in patients treated with radioactive iodine.
The Lancet october 4
1975 635-636.
- (126) S.J. SHAPIRO, N.B. FRIEDMAN, S.L. PERZIK, B. CATZ.
Incidence of thyroid carcinoma in Graves'disease.
Cancer
1970 26 1261-1270.
- (127) G.E. SHELINE, S. LINDSAY, H.G. BELL.
Occurrence of thyroid nodules in children following therapy with radioiodine for hyperthyroidism.
J. Clin. endoc.
1959 19 127-137.
- (128) R. SIMONIN, B. ARGEMI, P.J. BERNARD, R. RICCARDI, M. JULIEN.
Adénome toxique et cancer.
Marseille Médical 107ème année.
1970 11 907-910.



- (129) J.E. SOKAL
Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter.
JAMA APRIL 17
1954 n° 16 1321-1325.
- (130) F. STAMLER, R. LIECHTY, E. DE GOWIN.
Metastasing thyroid cancer ten years after radio-active iodine treatment for hyperthyroidism.
J. IOWA Med. Soc.
1970 60 16 21.
- (131) N.H. STEIGBIGEL, J.J. OPPENHEIM, O.M. FIJMAN, PP. CARBONE.
Metastatic embryonal carcinoma of the testis associated with elevated plasma TSH-LIKE activity and hyperthyroidism.
New Eng. J. Med.
1964 271 345-349.
- (132) H. STUDER, P. VERAGUT, F. WYSS.
Thyrotoxicosis due to a solitary hepatic metastasis of thyroid carcinoma.
J. Clin. Endocrin.
1961 21 1334-1338.
- (133) L.C. SUNG, R.R. CAVALIERI.
T3 thyrotoxicosis due to metastatic thyroid carcinoma.
J. Clin. Endocrinol Metab.
1973 36 2 215-217.
- (134) L. SUSSMAN, L. LIBRIK, G.W. CLAYTON.
Hyperthyroidism attributable to a hyperfunctioning thyroid carcinoma.
The journal of Pediatrics.
1968 72 208-213.



- (135) J. TOURNIAIRE.
Aspects étiologiques méconnus de l'adénome thyroïdien toxique.
(adénome toxique sur moignon de thyroïdectomie - adénome toxique et cancer).
Lyon Médical
1971 225 12 1215-1221.
- (136) J.B. TRUNNEL, L.D. MARINELLI, J. DUFFY, R.J. HILL.
The treatment of metastatic thyroid cancer with radioactive iodine :
credits and debits.
J. Clin. Endocrin.
1949 9 1138-1152.
- (137) G. TURPIN
Les syndromes endocriniens para-néoplasiques.
Sécrétion ectopique de TSH.
Semaine des hôpitaux de PARIS
1973 3000-3006.
- (138) L. VALENTA
Metastatic thyroid carcinoma in man concentrating iodine without
organification.
J. Clin. Endocrin.
1966 26 1317-1324.
- (139) L. VALENTA, S. LISSITZKY
Thyroglobuline-iodine in thyroid tumors.
J. Clin. Endocrin.
1968 28 437-441.
- (140) L. VALENTA, T. LEMARCHAND-BERAUD, J. NEMEC, M. GRIESSEN, J. BEDNAR.
Metastatic thyroid carcinoma provoking hyperthyroidism with elevated
circulating thyrostimulators.
Amer Jour. Med.
1970 48 73-76.



- (141) H.J. WANELO, RS. BENUA, R.W. RAWSON.
Neoplastic disease and thyrotoxicosis.
Cancer
1966 19 11 1523-1526.
- (142) G. WARD
Malignant goiter
Surgery
1944 16 783.
- (143) G. WARD, J. HENDRICK, R. CHAMBERS
Ann. Surg.
1950 131 473-493.
- (144) C. WEGELIN
Malignant disease of the thyroid gland and its relation to goitre in
man and animals.
The cancer review
1928 3 297-313
- (145) R. WINAND, R. BATES, C. BECKER, S. ROSEN.
J. Clin. Endocr.
1969 29 1369.
- (146) R. MORNEX, G. POUSSET, J. BRIERE, M. DAUMONT, et J.C. PAFFOY
Hyperthyroïdie par métastases autonomes et extinctives d'un cancer
thyroïdien.
Ann. Endoc. (PARIS)
1976 37 113-114.



I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85